

フラグメント分子軌道法に基づく  
HIV-1 逆転写酵素阻害剤アルケニルジアリールメタン類  
の分子設計・合成・活性評価

星 絢子

# 目次

序論	5
本論	10
第 1 章  ADAM 類におけるメチルエステル等価体の系統的評価	10
第 1 節  メチルエステル等価体を導入した ADAM 誘導体の合成	11
第 2 節  生物活性の評価	14
第 2 章  ADAM-逆転写酵素複合体の計算化学的な解析と分子設計	19
第 1 節  FMO 計算による分子間相互作用の解析	19
第 2 節  新規 ADAM 誘導体のデザイン	22
第 3 章  新規 ADAM 誘導体の合成と生物活性の評価	24
第 1 節  静電相互作用の増強を目的とした新規 ADAM 誘導体の合成	24
第 2 節  生物活性の評価	27
第 3 節  分散相互作用の増強を目的とした新規 ADAM 誘導体の合成	31
第 4 節  生物活性の評価	38
第 4 章  NNRTI 耐性変異に対する活性発現の解析	40
結論	46
謝辞	47
実験の部	48
引用文献	101

## 略語

用語の略記を以下に示す.

ADAM	アルケニルジアリールメタン (Alkenyldiarylmethane)
AIDS	後天性免疫不全症候群 (Acquired immune deficiency syndrome)
AMBER	Assisted model building with energy refinement
AZT	アジドチミジン (Azidothymidine)
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazole
CRI	CCR5 阻害剤 (CCR5 inhibitor)
DAST	(Diethylamino)sulfur trifluoride
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DDC	ジデオキシシチジン (Dideoxycytidine)
DDI	ジダノシン (Didanosine)
DEA	Diethylamine
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamine
DLV	デラビルジン (Delavirdine)
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamide
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DME	1,2-Dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPPA	Diphenylphosphoryl azide
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EFV	エファビレンツ (Efavirenz)
ETR	エトラビルン (Etravirine)
FMO	フラグメント分子軌道 (Fragment molecular orbital)
GAMESS	General atomic and molecular electronic structure system

GOLD	Genetic optimisation for ligand docking
HIV	ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus)
HOMO	最高被占軌道 (Highest occupied molecular orbital)
INI	インテグラーゼ阻害剤 (Integrase inhibitor)
MMFF	Merck molecular force field
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimide
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NNRTI	非核酸系逆転写酵素阻害剤 (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
NPA	Natural population analysis
NRTI	核酸系逆転写酵素阻害剤 (Nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
NVP	ネビラピン (Nevirapine)
pdb	Protein data bank
PI	プロテアーゼ阻害剤 (Protease inhibitor)
PIEDA	Pair interaction energy decomposition analysis
RMSD	Root mean square deviation
RNA	Ribonucleic acid
RPV	リルピビリン (Rilpivirine)
RT	逆転写酵素 (Reverse transcriptase)
SI	Selective index
TBAB	Tetrabutylammonium bromide
TCA	Trichloroacetic acid
TCDI	1,1'-Tricarbonyldiimidazole
TEA	Triethylamine
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
WHO	World health organization

## 序論

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は、後天性免疫不全症候群（AIDS）の原因となる病原体であり、その感染は 2000 年以降急速に拡大し、2013 年の新たな感染者数は 210 万人、世界の総患者数は 3500 万人に達した。WHO による感染予防対策により新規感染者数は減少傾向にあるものの、2013 年の AIDS による死亡者数は 150 万人にも及んでいる<sup>1</sup>。HIV は一本鎖 RNA を有するレトロウイルスであり、自身が保有する逆転写酵素とインテグラーゼによりウイルスの遺伝情報を宿主染色体に挿入し、宿主の遺伝子にウイルスの遺伝情報が取り込まれた状態（プロウイルス）でヘルパー T 細胞や記憶細胞に潜伏する<sup>2,4</sup>。プロウイルスから翻訳され、増殖した HIV は免疫細胞を破壊し、日和見感染、循環器疾患、悪性腫瘍などの重篤な病態へと進行させる（Figure 1）<sup>5,6</sup>。活発に増殖する HIV は遺伝的に均一ではなく、多数の変異ウイルスの集団であるため、2000 年以前に行われていた単一の抗 HIV 薬による療法では治療から逃れる HIV が多く、十分な治療効果は得られなかった。現在では、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、プロテアーゼ阻害剤（PI）、インテグラーゼ阻害剤（INI）、CCR5 阻害剤（CRI）の 5 つのカテゴリーに分類された 28 種類の薬剤から数種類を適宜組合せた多剤併用療法により、感染者体内の HIV 増殖を強力に抑え込むことに成功している<sup>7,8</sup>。

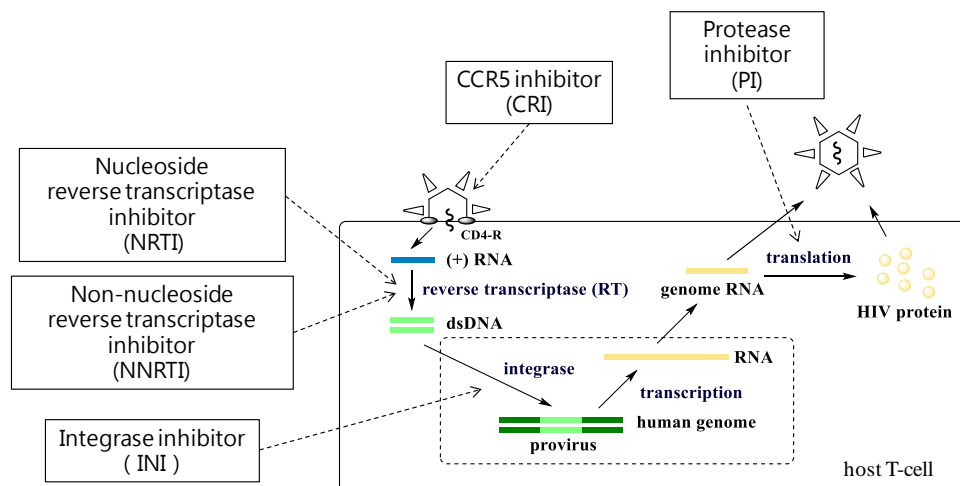
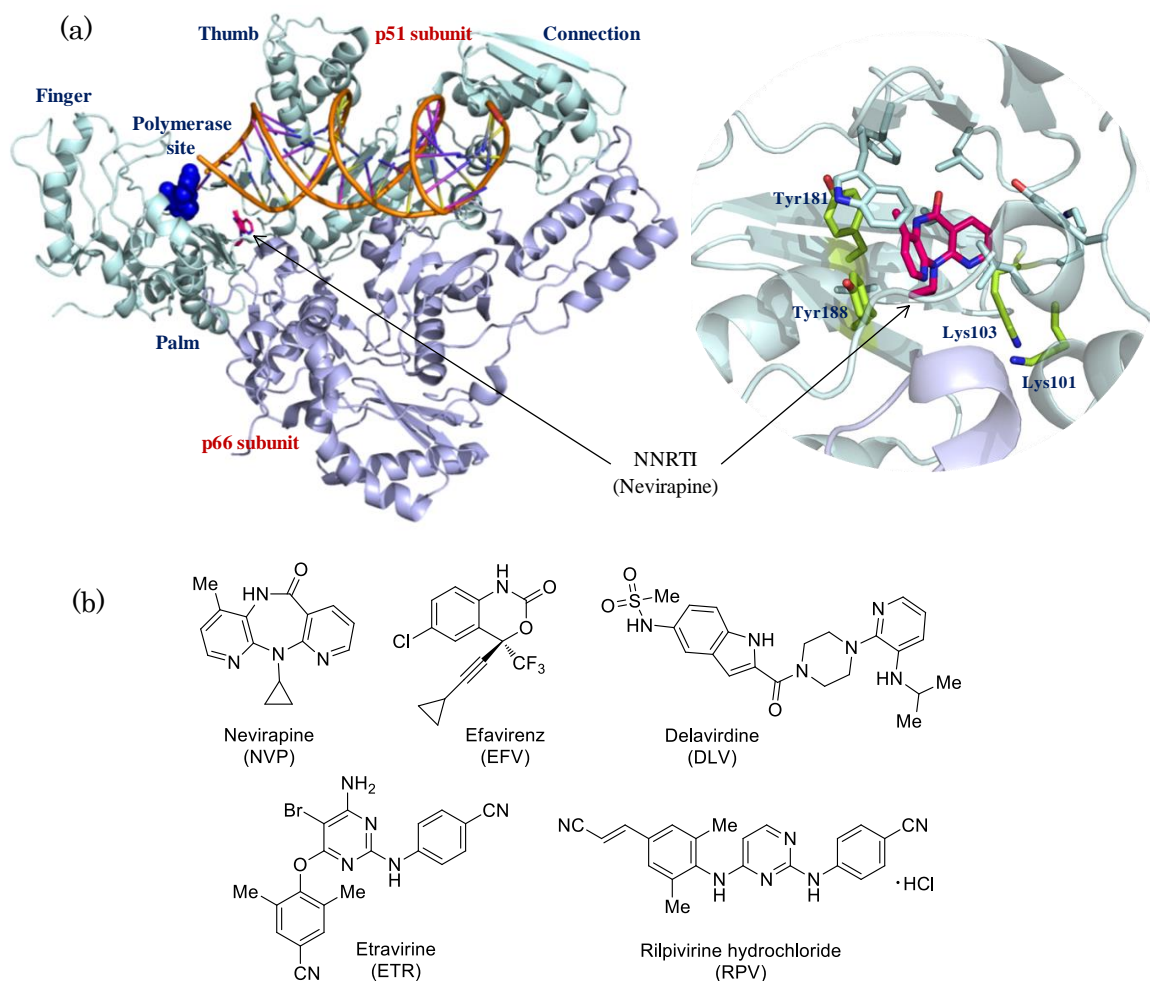


Figure 1. Biological life cycle of HIV and anti-HIV-1 agents.

しかし、完全に HIV を駆逐するまでには、60 年以上の治療が必要であるとされており<sup>9</sup>、多剤併用療法の恩恵を受けることは容易ではない。治療開始から厳格な服薬が求められ、深刻な副作用を示すことも多い<sup>10-14</sup>。また、治療薬剤に対して耐性を獲得したウイルスが出現することもある<sup>15,16</sup>。現在では、未治療患者 10 人に 1 人が何らかの薬剤耐性ウイルスを保有しており、患者が保有する耐性ウイルスの種類が治療薬の選択に影響を与えることも少なくない<sup>17,18</sup>。近年では、HIV 感染治療患者の高齢化に

伴い、併発疾患や薬物間相互作用が多様化している現状にあり、多様な背景をもつ様々な患者に対して選択し得る治療薬を確保しなければならない<sup>8,19</sup>。

逆転写酵素 (RT) は、p51 (A 鎖: 水色) と p66 (B 鎖: 青) の 2 つのサブユニットから成り、Finger, Palm, Thumb, Connection の 4 つのドメインで構成されている。非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) は、逆転写が行われる RT のポリメラーゼ部位近傍に位置する palm ドメイン内の疎水性部位で分子間相互作用を形成し、RNA から DNA への逆転写を阻害する薬剤である (Figure 2a, pdb code: 3v81<sup>20</sup>)。NNRTI が結合する RT の疎水性ポケットは、逆転写のアロステリック部位であり、かつ結合空間が柔軟に変化しやすいことが知られている<sup>21,22</sup>。これまで承認されている NNRTI には、分子サイズが小さいネビラピン (NVP) とエファビレンツ (EFV)、分子サイズが大きいデラビルジン (DLV)、エトラビルン (ETR)、リルピビルン (RPV) の 5 種類がある (Figure 2b)<sup>8</sup>。EFV は HIV 治療の主薬として長年使用され、高い実績と治療効果が証明されているが、精神系の副作用があることと、交叉耐性を獲得しやすいことから、現在は第一選択薬から外れている<sup>23-25</sup>。NNRTI に対する耐性は、NNRTI が相互作用を示すアミノ酸残基の変異により引き起こされ、RT における K103N, V106A, Y181C, Y188L 等の変異は NNRTI 全ての抗 HIV 活性を低下させる危険性がある (交叉耐性)<sup>15,26</sup>。さらに、他のカテゴリーの抗 HIV 薬と比較して、NNRTI の阻害活性はあるアミノ酸残基 1 つの変異で失われる、すなわちジェネティックバリアーの低さが問題となっている。特に K103N の変異は NNRTI に関連した変異の約 6 割を占めており、K103N と Y181C の二重耐性変異に対して有効な NNRTI は数少ない<sup>12,27-29</sup>。2008 年に上市された ETR は、既存の NNRTI に耐性を持つ HIV-1 株に対しても野生株と同等の阻害活性を示した。この理由は、NNRTI 結合部位内のアミノ酸残基の変異に対して、ETR のコンフォメーションが回転もしくは並進移動することにより、阻害機能を維持しているためであると報告されている<sup>30,31</sup>。ETR と RPV は薬剤耐性獲得患者を救済するために、第一選択薬としての使用が制限されているが、今後これらの薬剤が使用され始めると新たな変異を持つ薬剤耐性ウイルスが誘導される可能性がある。そのため、交叉耐性を示さない新規 NNRTI の開発が依然として望まれており、新規 NNRTI は様々な背景をもつ患者が選択し得る治療薬の幅を広げられると思われる。



**Figure 2.** (a) NNRTI inhibitory mechanism. (b) Approved NNRTIs.

アルケニルジアリールメタン (ADAM) は抗ウイルス活性を有する実験用色素アウリントリカルボン酸の誘導体であるコサランの部分構造から見出された NNRTI であり, NRTI 耐性変異 HIV が感受性を示すことが報告されている<sup>32</sup>. 当初は ADAM 内の置換基を適宜変換することにより, 抗 HIV 活性の向上とファーマコフォアの検討が行われ, 良好な抗 HIV 活性を示す化合物 **2** が見出された<sup>33-35</sup>. しかし, 構造中のメチルエステルが血漿中のエステラーゼにより加水分解され失活する問題を抱えていた. これを改善するため, 代謝安定性が高い複数のメチルエステル等価体が導入され, 2007 年には代謝安定性と良好な抗 HIV 活性の両方を併せ持つ化合物 **3** や **4** が見出された<sup>36, 37</sup>. ここまで主にリガンドベースのデザインによって約 100 種類の誘導体が合成されてきたが, NNRTI 耐性変異に対する抗 HIV 活性を目的として研究された ADAM 誘導体はない. 2009 年には, X 線結晶構造解析により, 化合物 **5** もしくは **6** を有する逆転写酵素複合体の立体構造が明らかとなり<sup>38</sup>, レセプターベースの医薬品設計を行うことが可能となった. すなわち, 柔軟性の高い構造を有する ADAM を用いて, RT の耐性変異による阻害活性の低下を克服する薬剤をレセプターベースのファーマコフォアに基づいて見出すことは

有意義であると思われる。

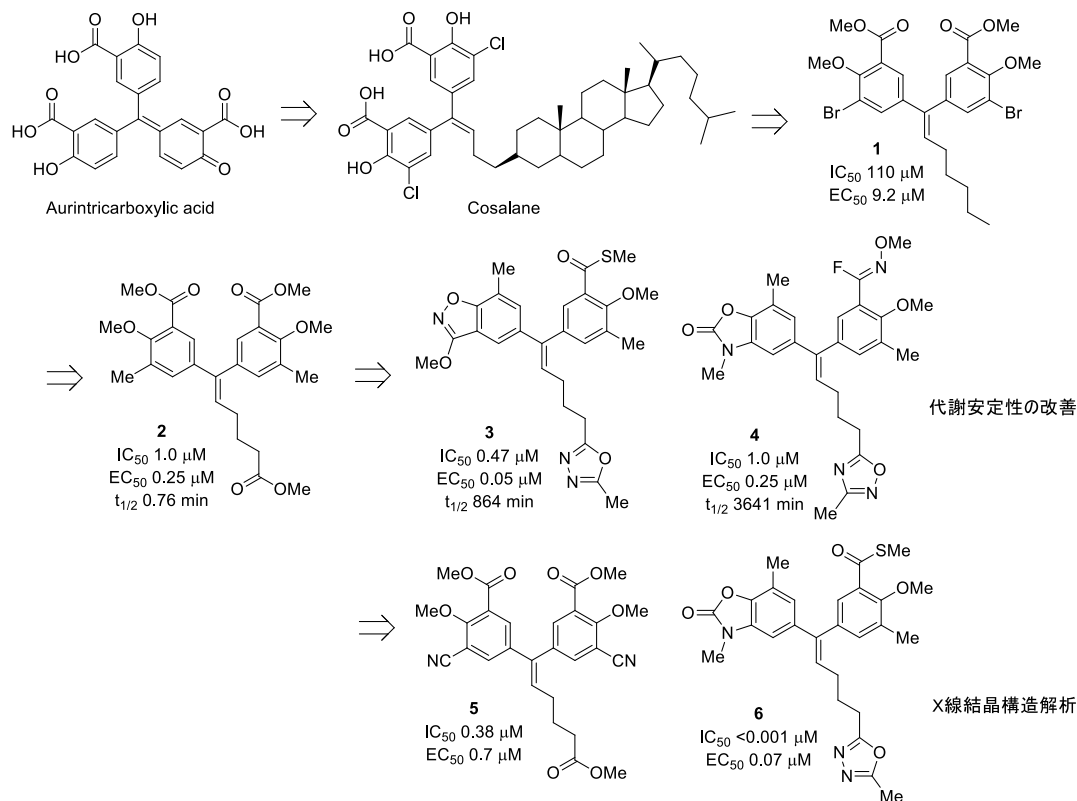


Figure 3. History of alkenyldiarylmethane.

ファーマコフォアは、生体高分子によるリガンドの分子認識に必要な立体的及び電子的な特徴であり<sup>39</sup>、同様の生物活性を持つ複数の分子の特徴を抽出する方法や、X線結晶構造を計算化学的に解析する方法等により推定される<sup>40, 41</sup>。X線結晶構造から情報を抽出する計算化学的な方法は、古典力学に基づいた分子力学法や分子動力学法、量子力学に基づいた分子軌道法などがあり、中でもフラグメント分子軌道(FMO)法<sup>42, 43</sup>はタイムコストが小さい量子力学計算として知られている。FMO法は、1999年に北浦らによって提案された手法であり、系全体を小さなフラグメントに分割し、全てのフラグメントモノマーとフラグメントペアの各組合せを分子軌道計算することにより、全体のエネルギーを精度よく算出するように工夫された手法である(Figure 4)。全エネルギーは、全モノマーのエネルギーの和とペアIJからモノマーIとJを差し引いたエネルギーの各組合せを足し合わせたものである(Figure 4式(1))。Figure 4式(2)はフラグメント間の相互作用エネルギーを表しており、タンパク質に応用すればリガンドと特定のアミノ酸残基間の相互作用の強さを明らかにすることができる。さらにこの相互作用エネルギーはエネルギー分割により、静電相互作用(Ees)、分散相互作用(Edisp)、交換反発相互作用(Eex)、電荷移動相互作用(Ect+mix)など物理的に分かりやすい相互作用成分と



して解析することが可能である (Figure 4 式(3))。この手法は Pair Interaction Energy Decomposition Analysis (PIEDA) と呼ばれている<sup>44</sup>。RT における NNRTI 結合部位は、疎水性アミノ酸が数多く存在し、分散相互作用の関与が大きいと考えられる。古典力学的手法はタイムコストが小さいが、分散相互作用の効果が不十分であるため、NNRTI 結合部位の相互作用解析には、分子軌道計算が適切である。通常の分子軌道計算は、原子数の増加に対して三乗倍以上の計算時間を要するため、巨大なタンパク質の量子化学計算には不向きであるが、FMO 法はタイムコストが小さいフラグメントモノマーとペアの分子軌道計算を並列化して計算することにより、計算時間が大幅に減少する点でも有益である。そこで、本論文では、NNRTI 耐性変異に対して有効な ADAM 誘導体の創製を目指し、FMO 計算に基づくファーマコフォア情報から新規化合物の設計と合成、並びに生物活性の評価を行った。

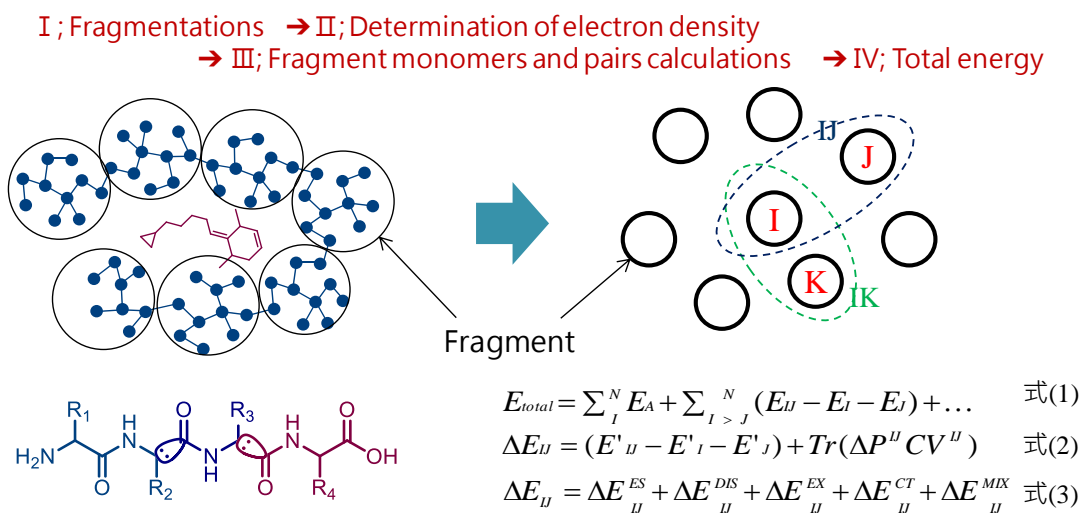
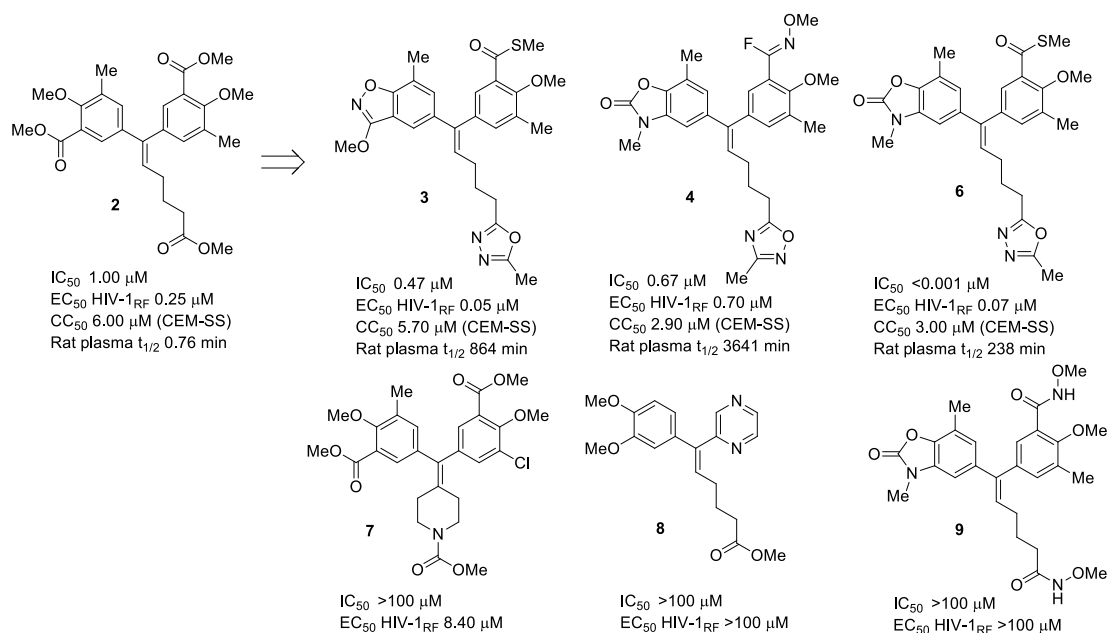


Figure 4. Outline of fragment molecular orbital (FMO) method.

# 本論

## 第 1 章 ADAM 類におけるメチルエステル等価体の系統的評価

化合物 **2** やその類似体は良好な抗 HIV 活性を示したが、構造中のメチルエステルが血漿中のエステラーゼにより酵素的に加水分解され、抗 HIV 活性が消失する問題を抱えていた。この問題を改善するため、静電ポテンシャルが類似するメチルエステル等価体が導入され、良好な生物活性と代謝安定性を併せ持つ化合物 **3**, **4**, **6** が見出された<sup>36-38</sup>。一方、基本骨格の変換を伴う構造変換やメチルエステル部位を除去した化合物（例 **7-9**）は、大幅な活性低下をもたらした<sup>37, 45, 46</sup>、メチルエステルを有する基本骨格の維持が重要であることが明らかとなった（Figure 5）。そこで、化合物 **2** の 3 種類のメチルエステルを種々変換した 33 種類の ADAM 誘導体 **10-42** を合成し、抗 HIV 活性の向上と ADAM 類におけるメチルエステル等価体の一般性を評価した。



**Figure 5.** Structure and anti-HIV-1 activity of previously reported ADAMs **2-4** and **6-9**.

## 第 1 節 メチルエステル等価体を導入した ADAM 誘導体の合成

化合物 **10-42** はこれまで良好な活性を示した部分構造<sup>36, 37, 47, 48</sup>の組合せによりデザインし、シス配置の芳香環上にある置換基  $R^1$  には *S*-メチルチオエステル, *N*-メトキシイミドイルフルオライド, *N*-メトキシイミドイルクロライドの 3 種類, トランス配置の芳香環 *Ar* はオキサゾロン, イソキサゾロン, *m*-もしくは *p*-ベンズニトリルの 4 種類, アルキル側鎖  $R^2$  には 2 種類のオキサジアゾール, オキサゾリドン, *N*-メトキシイミドイルクロライドの 4 種類を導入した (Figure 6). ADAM 類を構成する 2 種類の芳香環ユニットと 1 種類のアルキル側鎖ユニットは, Pd 触媒を用いるクロスカップリング法で連結した (Scheme 1)<sup>47, 49</sup>. また, アルキル側鎖にメトキシイミドイルクロライドを導入した誘導体 **12, 15, 18, 21** は, *N*-アルコキシイミドイルハライドが Pd 触媒カップリング反応の基質となることが報告されているため<sup>50, 51</sup>, 合成の最終段階で対応するメトキシアミド類のハロゲン化によって合成した (Scheme 2). 連結する構造ユニットの中で, **43**<sup>36</sup>, **46**<sup>48</sup>, **47**<sup>47</sup>, **50**<sup>36</sup> は既知物質である.

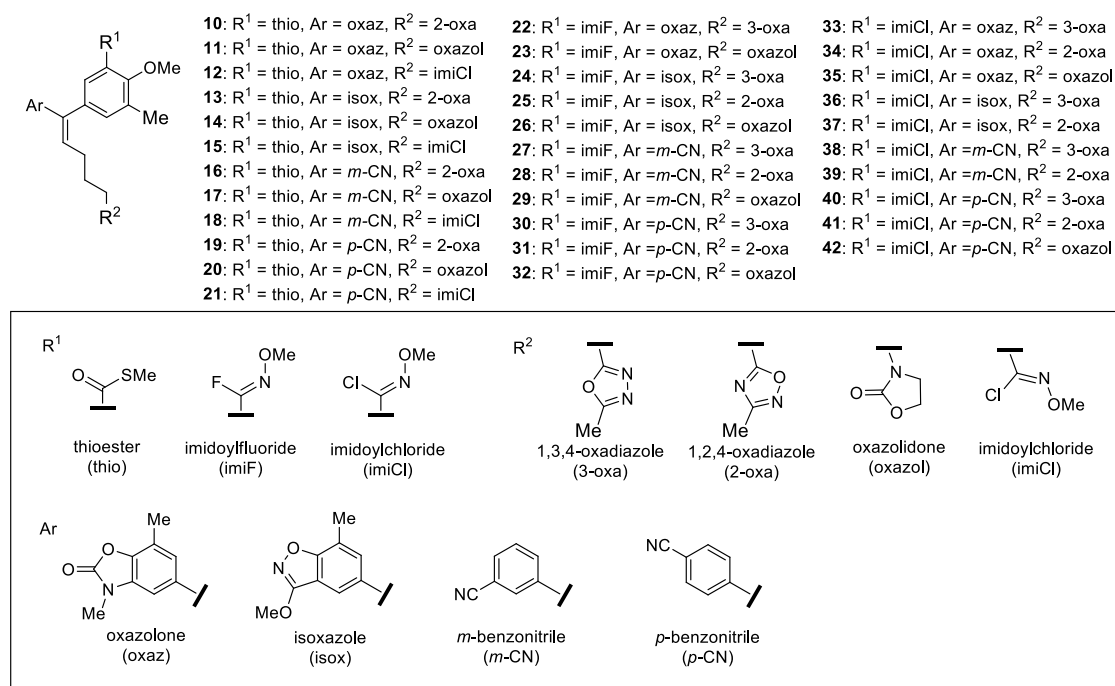
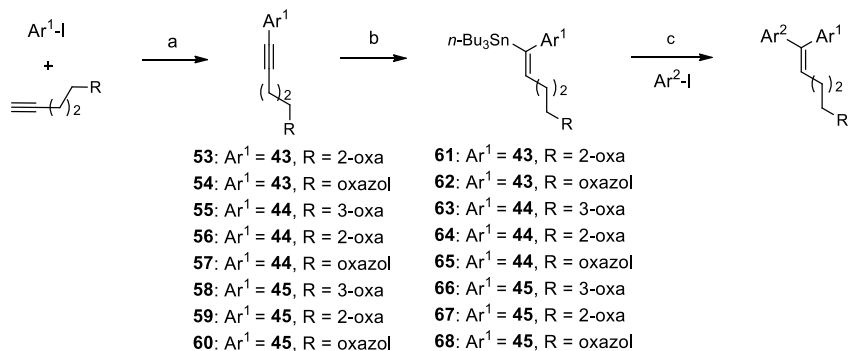


Figure 6. ADAMs 10-42.

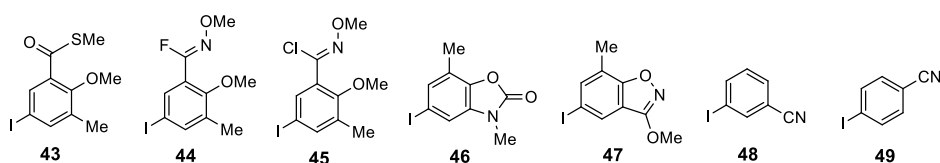
ヨウ化アリール **44** と **45** は, カルボン酸誘導体 **80** から EDCI とメトキシアミンを用いて対応する *N*-メトキシアミド **81** を合成し, フッ素体 **44** はジクロロメタン溶媒中, 脱酸素的フッ素化試薬である DAST を用いて収率 64% で合成した. クロル体 **45** は, アセトニトリル溶媒中, Appel 反応を用いて定量的に得た (Scheme 3)<sup>37</sup>. アルキン **51** は, アセトアミドオキシムと CDI でカルボン酸 **82** を処理し

た後, DBU による環化反応によって収率 90% で得た<sup>52</sup>. アルキン **52** は, 5-ヘキシン-1-オール の トシル 化 体 **84** に対する 2-オキサゾリドンの  $S_N2$  反応によって収率 85% で合成した (Scheme 4)<sup>53</sup>.

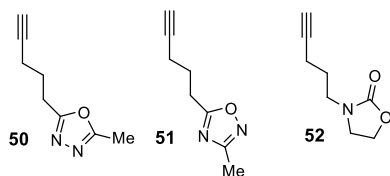
Scheme 1



Ar<sup>1</sup>-I / Ar<sup>2</sup>-I Building Blocks

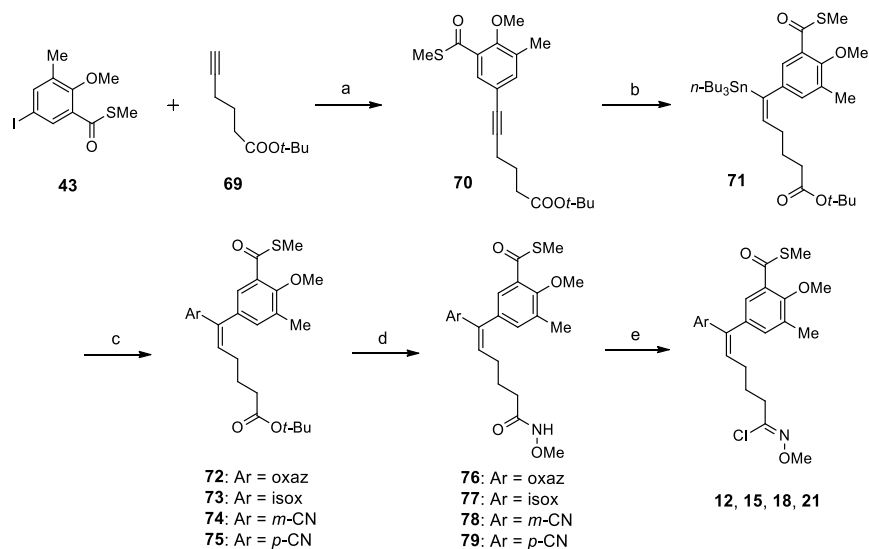


Alkyne Building Blocks



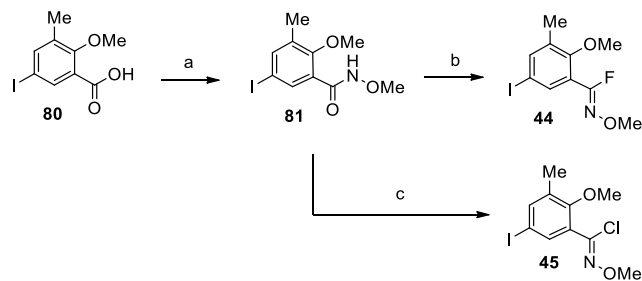
Reagents and conditions: (a)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , CuI,  $\text{Et}_3\text{N}$ , room temperature; (b)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , THF, room temperature; (c)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , CuI, CsF, DMF, 60 °C.

### Scheme 2



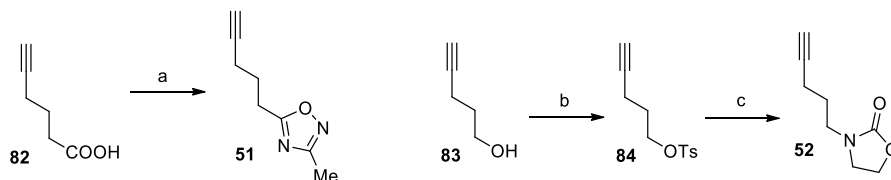
Reagents and conditions; (a)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , CuI,  $\text{Et}_3\text{N}$ , room temperature, 16 h, 91%; (b)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , THF, room temperature, 16 h, 96%; (c)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , CuI, CsF, DMF, 60 °C; (d) TFA- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), room temperature, 0.5 h,  $\text{H}_2\text{NOCH}_3\text{-HCl}$ , DIPEA, DMAP, EDCI, room temperature, 16 h; (e)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflux, 3 h.

### Scheme 3



Reagents and conditions; (a) EDCI,  $\text{H}_2\text{NOCH}_3\text{-HCl}$ , DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , room temperature, 18 h, 58%; (b) DAST,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , room temperature, 1.5 h, 64%; (c)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflux, 3 h, 99%.

### Scheme 4



Reagents and conditions; (a) CDI, acetamide oxime, DBU,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 60 °C, 16 h, 90%; (b) TsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , room temperature, 3 h, 93%; (c) 2-oxazolidone,  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ , NaH in oil 60%, THF, room temperature, 18 h, 85%.

## 第2節 生物活性の評価

ADAM 誘導体の抗 HIV 活性は、試験管内における HIV-1 逆転写酵素活性の 50% 阻害濃度 ( $IC_{50}$ )、HIV-1 細胞変性効果の 50% 阻害濃度 ( $EC_{50}$ )、正常細胞における 50% 細胞変性濃度 ( $CC_{50}$ : ADAM による細胞毒性を表す) によって評価した<sup>54-57</sup>。生物活性の測定は共同研究者である Purdue 大学 Cushman らのグループが行っており、最も汎用されている HIV 株 (HIV-1<sub>RF</sub> と HIV-1<sub>IIIB</sub>) とそれに適した免疫細胞として CEM-SS 細胞, MT-4 細胞を各々用いた。K103N の変異もしくは K103N/Y181C の二重変異に対する抗 HIV 活性は、各々の変異アミノ酸残基を持つ HIV<sub>IIIB</sub> 株を用いて測定した。SI は、 $CC_{50}$  を  $EC_{50}$  で除した値であり、安全性の指標として用いた。化合物 **10-42** の抗 HIV 活性と SI 値は Table 1 に示した。ポジティブコントロールとして、既存の NNRTI (EFV, NVP, DLV) と NRTI (AZT, DDC, DDI) を用いた。

$R^1$ ,  $R^2$ , Ar 各々の置換基間における抗 HIV 活性の優劣を比較した。 $R^1$  では、 $IC_{50}$  値と 2 種類の  $EC_{50}$  値のいずれの指標においても、imiF もしくは imiCl より thio の方が良好な活性を示す化合物が多かった。しかし、中程度の  $IC_{50}$  値を示した imiCl を有する化合物 **38** と **40** は良好な  $EC_{50}$  値を示している。 $R^2$  としては、3-oxa と 2-oxa が良好な置換基であることが  $IC_{50}$  値と  $EC_{50}$  値の両方から明らかとなった。また、 $R^1$  に imiF もしくは imiCl が置換された化合物では、2-oxa 体の方が良好な  $IC_{50}$  値を示した。一方、oxazol を有する化合物は細胞変性効果に対して阻害活性を示さなかった。 $R^2$  に imiCl を有する化合物では 4 種類とも比較的良好な  $EC_{50}$  値を示した。Ar としては、oxaz > isox = *p*-CN > *m*-CN の順列で良好な  $IC_{50}$  値を示し、oxaz は細胞変性効果に対してより良好な阻害活性を示した。本章で評価した化合物 33 種類はいずれも細胞毒性が高い傾向にあったが、化合物 **19** は CEM-SS 細胞における評価で SI 値 >250、化合物 **12** は MT-4 細胞における評価で SI 値 109 という良好な結果を示した。

**Table 1.** RT inhibitory activity, antiviral activity, cytotoxicity, and SI value of ADAMs **10-42**<sup>a</sup>

compd	$IC_{50}$ ( $\mu M$ ) <sup>b</sup>	$EC_{50}$ ( $\mu M$ ) <sup>c</sup>		$CC_{50}$ ( $\mu M$ ) <sup>d</sup>		SI ( $CC_{50} / EC_{50}$ )	
		HIV-1 <sub>RF</sub>	HIV-1 <sub>IIIB</sub>	CEM-SS	MT-4	CEM-SS	MT-4
		(CEM-SS cells)	(MT-4 cells)	cells	cells	cells	cells
<b>10</b>	0.36	<0.32	0.11	5.63	5.26	>18	48
<b>11</b>	7.50	>100	$\geq 0.10$	4.81	5.25	-	$\leq 53$
<b>12</b>	3.40	< 0.32	0.54	7.45	58.99	>23	109
<b>13</b>	1.09	1.55	0.83	15.5	15.2	10	18
<b>14</b>	7.00	>100	>2.64	4.99	2.64	-	-
<b>15</b>	36.40	2.42	3.27	7.2	16.27	3	5

<b>16</b>	0.09	0.88	0.72	30.5	39.28	35	55
<b>17</b>	29.7	>100	>4.88	8.08	4.88	-	-
<b>18</b>	45.30	1.46	2.43	75.5	142.8	52	59
<b>19</b>	9.65	0.4	0.69	>100	53.04	>250	77
<b>20</b>	>100	9.0	≥5.13	20.4	26.3	2	≤5
<b>21</b>	12.0	2.29	3.26	56.50	108.7	25	33
<b>22</b>	3.37	0.50	0.35	6.50	26.48	13	76
<b>23</b>	2.37	>100	>7.53	5.04	7.53	-	-
<b>24</b>	1.40	1.90	2.86	13.90	15.80	7	6
<b>25</b>	1.85	2.04	4.07	5.39	9.66	3	2
<b>26</b>	46.69	>100	>26.06	17.75	26.06	-	-
<b>27</b>	37.10	>100	>1.09	1.80	1.07	-	-
<b>28</b>	5.40	>100	>4.04	3.50	4.04	-	-
<b>29</b>	>100	>100	>1.66	1.66	1.66	-	-
<b>30</b>	44.40	>100	≥9.00	6.70	11.37	-	≤1
<b>31</b>	0.91	2.03	5.55	13.39	20.40	7	4
<b>32</b>	>100	>100	>21.13	6.70	21.13	-	-
<b>33</b>	8.20	1.10	0.74	4.70	19.95	4	27
<b>34</b>	4.19	0.51	0.50	2.37	29.37	5	59
<b>35</b>	62.9	>100	>5.19	5.99	5.19	-	-
<b>36</b>	33.80	5.20	≥7.03	9.70	17.50	2	≤2
<b>37</b>	8.03	1.70	4.21	11.37	21.24	7	5
<b>38</b>	33.30	5.80	2.66	13.20	22.30	2	6
<b>39</b>	>100	3.5	2.69	25.50	109.60	7	41
<b>40</b>	32.50	2.60	3.64	18.10	30.23	7	8
<b>41</b>	0.10	2.52	2.75	16.90	97.52	7	35
<b>42</b>	42.10	>100	>6.48	6.48	6.48	-	-
<b>EFV</b>	NT <sup>e</sup>	NT <sup>e</sup>	0.0042	NT <sup>e</sup>	>6.34	NT <sup>e</sup>	>1509
<b>NVP</b>	NT <sup>e</sup>	NT <sup>e</sup>	0.22	NT <sup>e</sup>	>17.7	NT <sup>e</sup>	>80
<b>DLV</b>	0.08	NT <sup>e</sup>	0.453	NT <sup>e</sup>	>3.62	NT <sup>e</sup>	>8
<b>AZT</b>	NT <sup>e</sup>	0.002	0.0081	>0.10	>93.5	>50	>11543
<b>DDC</b>	NT <sup>e</sup>	NT <sup>e</sup>	1.37	NT <sup>e</sup>	>94.7	NT <sup>e</sup>	>69
<b>DDI</b>	NT <sup>e</sup>	NT <sup>e</sup>	8.85	NT <sup>e</sup>	>212	NT <sup>e</sup>	>24

<sup>a</sup>All data represent mean values of at least two separate experiments. <sup>b</sup>Inhibitory activity versus HIV-1 reverse transcriptase with poly(rC):oligo(dG) as the template primer. <sup>c</sup>EC<sub>50</sub> is the 50% effective concentration for inhibition of cytopathicity of HIV-1<sub>RF</sub> in CEM-SS cells, or HIV-1<sub>IIB</sub> in MT-4 cells. <sup>d</sup>CC<sub>50</sub> is the cytotoxic concentration for the mock-infected CEM-SS cells or MT-4 cells. <sup>e</sup>Not tested.

一方、逆転写酵素の K103N 変異に対する阻害活性 ( $IC_{50}$  値<sup>58,59</sup>,  $EC_{50}$  値) を測定すると、イミドイルハライドを有する化合物 **22** と **33** の活性は変異により 6 倍から 10 倍程度低下したが、チオエステルを有する化合物 **6** では 2 倍程度の活性低下に留まった (Table 2) . そこで、逆転写酵素のアミノ酸残基に対する化合物 **6**, **22**, **33** の分子間相互作用エネルギーを FMO 法を用いて算出し、K103N 変異による ADAM 類の活性変動の理由を考察した. 化合物 **22** もしくは **33** を有する逆転写酵素複合体の仮想的なモデルは、化合物 **6** と逆転写酵素の共結晶構造を用いて作成し、計算法を RI-MP2, 基底関数を 6-31G(d)として FMO2 計算を実行した (Figure 7) . 各々のリガンドから 4 Å のアミノ酸残基に対する相互作用エネルギーを Table 3 に示した.

**Table 2.** RT inhibitory and antiviral activity of ADAMs **6**, **22** and **33** against an NNRTI-resistant HIV-1 mutation

compd	$IC_{50}$ ( $\mu$ M) <sup>a</sup>			$EC_{50}$ ( $\mu$ M) <sup>b</sup>			$CC_{50}$ ( $\mu$ M) <sup>c</sup>
	WT	K103N	K103N+Y181C	WT	K103N	K103N+Y181C	
<b>6</b>	0.47	0.91	7.19	0.20	0.43	>5.36	5.36
<b>22</b>	2.49	14.27	94.45	0.55	4.03	>23.96	23.96
<b>33</b>	3.44	21.14	>228	0.78	7.78	>18.33	18.33
<b>NVP</b>	1.62	269.9	>375	0.11	7.64	>15.0	>15.0
<b>EFV</b>	0.025	0.74	1.12	0.0027	0.19	0.14	>6.30
<b>ETR</b>	0.014	0.018	0.060	0.0032	0.011	0.028	>4.60
<b>DLV</b>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	NT <sup>d</sup>	0.022	3.85	>43.8	>43.8

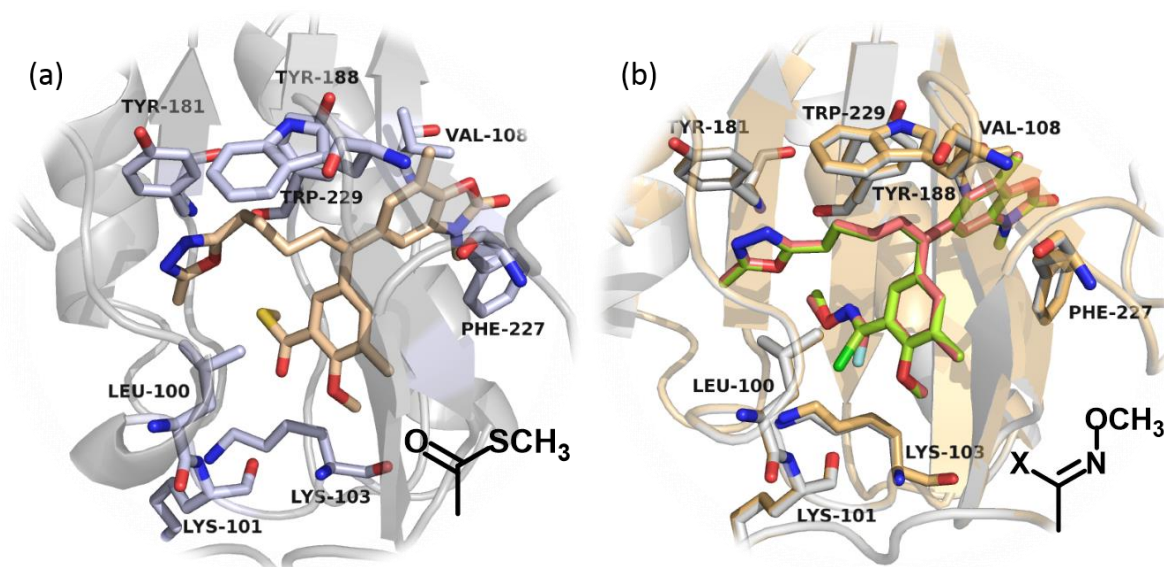
<sup>a</sup>Inhibitory activity versus the wild-type (WT), K103N mutant, and K103N+Y181C mutant HIV-1 reverse transcriptase with poly(rA):oligo(dT) as the template primer. <sup>b</sup> $EC_{50}$  is the 50% effective concentration for inhibition of the cytopathic effects of HIV-1<sub>III<sub>B</sub></sub> bearing wild-type (WT), K103N mutant, and K103N+Y181C mutant HIV-1 in MT-4 cells. <sup>c</sup> $CC_{50}$  is the cytotoxic concentration for the mock-infected MT-4 cells. <sup>d</sup>Not tested.

3 種類の ADAM から 4 Å に位置するアミノ酸残基に対して、化合物 **6**, **22**, **33** は、ほぼ同等の相互作用エネルギーを示したが、Lys101, Lys103, Phe227 のアミノ酸残基に対しては違いがみられた. 化合物 **6** は、Lys101 と -3.9 kcal mol<sup>-1</sup>, Lys103 と -4.4 kcal mol<sup>-1</sup>, Phe227 と -10.8 kcal mol<sup>-1</sup> の相互作用エネルギーを示したのに対して、化合物 **22** は Lys 103 に対して -11.0 kcal mol<sup>-1</sup>, 化合物 **33** は -7.3 kcal mol<sup>-1</sup> と強い相互作用を示した. この結果から、イミドイルハライドを有する化合物 **22** と **33** の阻害活性が K103N の変異により変動したのは、Lys103 とイミドイルハライドの相互作用が大きいためであると考えられる. また、化合物 **6** の活性が維持したのは、Lys103 の変異による相互作用の低下が小さいという理由の他に、Gly190 や Phe227 などのアミノ酸残基に対しても相互作用を示した、あるいは、水素結合アクセプ



ターになり得るチオエステルのカルボニル酸素が変異後のアスパラギン残基と相互作用を形成した等の理由が推測される<sup>60</sup>.

以上の結果から、 $R^1$ はチオエステル、 $R^2$ はオキサジアゾール類、ArはオキサゾロンがADAMにおける良好な置換基であることが明らかとなった。また、化合物 **15**, **20**, **38**, **40** のように置換基の組合せによっては上記に記載した置換基以外にも良好な活性を示すものや、 $IC_{50}$  値と  $EC_{50}$  値の相関性がないものもあった。化合物 **6** は K103N 変異に対して阻害活性を示したが、K103N 及び Y181C の二重耐性変異に対してはいずれの誘導体も阻害活性を示さなかった。ADAM 誘導体は Lys103 と Tyr181 との相互作用が強い傾向にあり、二重耐性変異に有効な ADAM 類の探索には、耐性変異アミノ酸以外のアミノ酸残基に対する相互作用の増強が必要であると思われる。<sup>61</sup>



**Figure 7.** (a) The crystal structure of RT bound to ADAM **6** (pdb code: 3irx). (b) Superimposed structures of ADAMs **22** (green) and **33** (pink). The corresponding proteins are displayed in tan and gray, respectively.

**Table 3.** Summary of interaction energies between RT and ADAMs **6**, **22** and **33** calculated by the FMO method (kcal mol<sup>-1</sup>)<sup>a</sup>

interacting residues <sup>b</sup>	<b>6</b>	<b>22</b>	<b>33</b>
<b>Pro95</b>	-2.57	-3.13	-3.14
<b>Leu100</b>	-4.49	-4.61	-5.23
<b>Lys101</b>	-3.94	-1.96	-1.89
<b>Lys102</b>	1.22	1.05	0.120
<b>Lys103</b>	-4.42	-10.96	-7.32
<b>Lys104</b>	-2.23	-1.18	-0.907
<b>Val106</b>	-3.16	-2.81	-3.18
<b>Thr107</b>	-3.15	-0.692	-0.670
<b>Val108</b>	-5.03	-5.58	-5.62
<b>Val179</b>	0.42	-0.477	-0.457
<b>Tyr181</b>	-4.22	-5.00	-4.87
<b>Tyr188</b>	-8.54	-9.03	-8.94
<b>Val189</b>	-1.60	-1.40	-1.88
<b>Gly190</b>	-4.74	-1.22	-0.950
<b>Gln222</b>	-3.70	-5.02	-5.20
<b>Phe227</b>	-10.77	-8.66	-8.73
<b>Leu228</b>	-0.889	-1.18	-1.12
<b>Trp229</b>	-9.35	-9.33	-9.30
<b>Leu234</b>	-2.63	-2.05	-2.07
<b>His235</b>	-0.753	-0.358	-0.521
<b>Pro236</b>	-1.93	-2.46	-2.24
<b>Tyr318</b>	-1.40	-2.80	-3.03

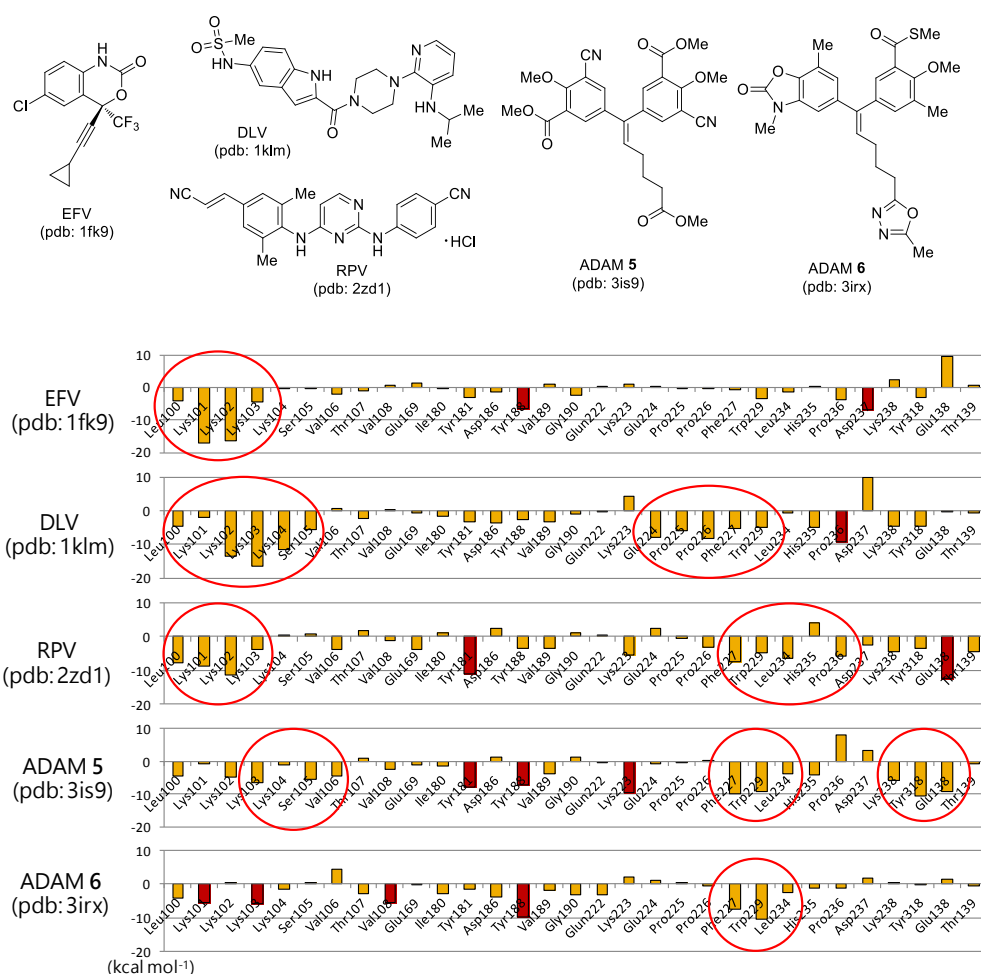
<sup>a</sup>Interaction energies calculated at the RI-MP2/6-31G(d) theory level. <sup>b</sup>The residues within 4 Å from the ligands in the RT.

## 第2章 ADAM-逆転写酵素複合体の計算化学的な解析と分子設計

### 第1節 FMO 計算による分子間相互作用の解析

RTにおけるK103NとY181Cの二重耐性変異に有効なADAM誘導体を見出すためには、Lys103とTyr181の主鎖に対する水素結合もしくは耐性変異アミノ酸以外のアミノ酸残基に対する相互作用の増強が考えられる。NNRTIの結合部位は疎水性が高いため、誘導体に極性官能基を導入し、主鎖との水素結合を期待することは困難である。そこで、耐性変異アミノ酸以外のアミノ酸残基に対する相互作用を増強するという戦略に基づき、NNRTIのファーマコフォアを明確にし、K103NとY181Cの二重耐性変異に対して抗HIV活性を維持し、かつ交叉耐性を回避できる可能性があるADAM誘導体をデザインすることとした。第1節では、FMO計算によって算出された各種NNRTIの逆転写酵素に対する相互作用エネルギーからファーマコフォアを抽出し、相互作用増強の標的とするアミノ酸残基の決定を試みた。相互作用解析は、既存のNNRTIであるEFV (pdb code: 1fk9)<sup>62</sup>, DLV (pdb code: 1klm)<sup>63</sup>, RPV (pdb code: 2zd1)<sup>64</sup>の3種類とADAM 2種類 (pdb code: 3is9, 3irx)<sup>38</sup>を含む複合体構造を用いて行い、各々のリガンドが強い相互作用を示したアミノ酸残基31個の相互作用エネルギーをFigure 8に示した。Glu138とThr139はRTのB鎖にあたるアミノ酸残基であり、それ以外のアミノ酸残基はRTのA鎖である。5 kcal mol<sup>-1</sup>以上の相互作用エネルギーを有するアミノ酸残基は赤色で示した。NVP (pdb code: 3v81)<sup>20</sup>とETR (pdb code: 3mec)<sup>65</sup>は、計算が収束しなかったため、相互作用を解析するリガンドから除外した。

既存のNNRTIであるEFV, DLV, RPVは、Leu100からLys104付近に特に強い相互作用を示したのに対して、ADAMが示した相互作用は中程度であった。Figure 9には、EFVとADAM 5が強い相互作用を示したアミノ酸残基を図示した。EFVはLys残基が連続する親水性領域とTyr181やTyr188などの疎水性アミノ酸に挟まれて強固に結合している。一方、ADAM 5はRTの結合部位上でEFVより広がった形で位置し、相互作用を示すアミノ酸残基に違いがあることが明らかとなった。相互作用を増強するアミノ酸残基を選別する上で、Lys103やTyr181などの耐性変異を起こすアミノ酸残基、Lys残基が連続する親水性領域、及びTyr188以外のアミノ酸残基を選択して相互作用を増強させる方が交叉耐性の点から有利であると思われる。

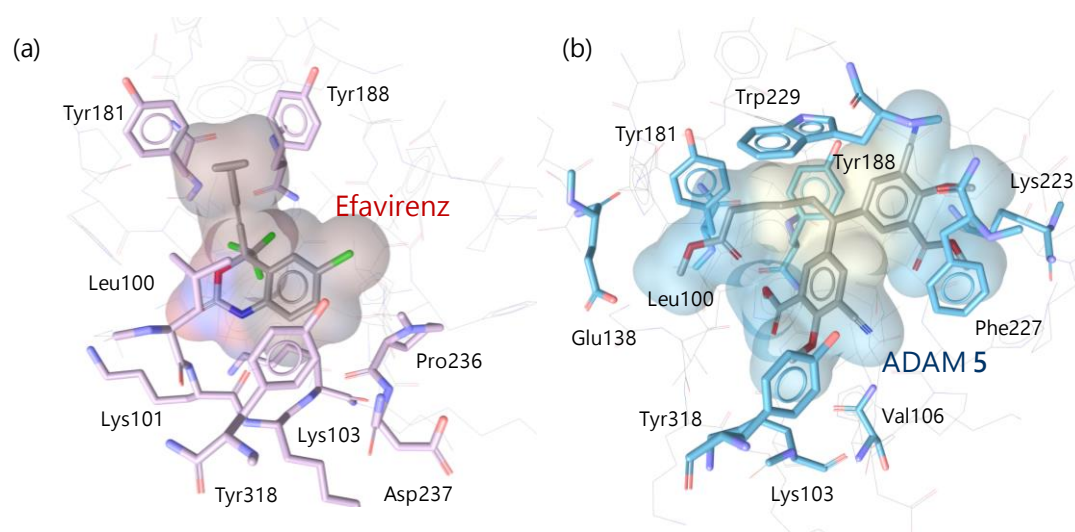


**Figure 8.** Interaction energies (kcal mol<sup>-1</sup>) between RT and NNRTIs.

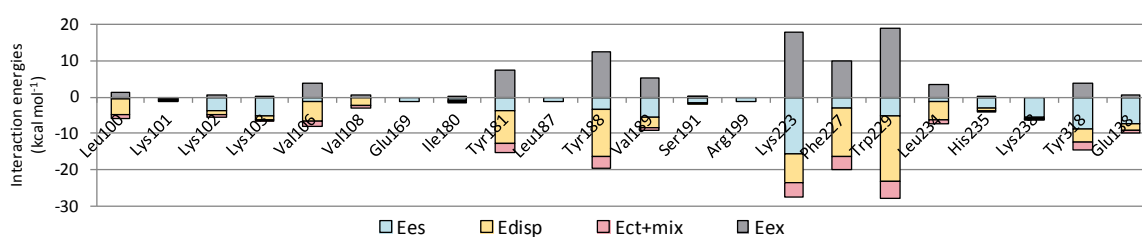
ADAM 5 と 6 では、両者が共通して強い相互作用を示すアミノ酸残基と ADAM 5 が特に強い相互作用を示すアミノ酸残基が存在している。Lys103, Tyr188, Phe227, Trp229 は両者に共通する残基であり、特に Phe227 と Trp229 は ADAM の RT 阻害活性に重要な残基であると思われる。一方、Lys223, Tyr318, Glu138 は ADAM 5 が特に強い相互作用を示すアミノ酸残基である。HIV-1<sub>RF</sub> 株を用いた細胞変性抑制評価では、ADAM 6 は K103N もしくは Y181C の耐性変異に対して有効性を示さないが、ADAM 5 の類似体は有効性を示す化合物として報告されている<sup>38</sup>。また、DLV は Glu224 から Trp229 付近のアミノ酸残基に対して広く相互作用を示しているが、K103N もしくは Y181C の変異によって活性が低下し、一方、RPV は活性を維持することが報告されている<sup>64</sup>。RPV が相互作用を示すアミノ酸残基として特徴的なのが Glu138 であり、文献には報告されていないが、FMO 計算により Lys223 との相互作用も観測された。このことから、Lys223 と Glu138 は K103N 及び Y181C の耐性変異による NNRTI の阻害活性低下を回避するアミノ酸残基である可能性が高いと思われる。さらに、ADAM 5 と逆転写酵素の PIEDA によりファーマコフォアの電子的特徴を明確にした結果、Lys102, Lys103, Lys223, Lys238,

Tyr318, Glu318 は静電相互作用が強く, Val106, Tyr181, Tyr188, Phe227, Trp229 は分散相互作用が強いことが明らかとなった (Figure 10) .

以上の結果から, 他の NNRTI と比較して ADAM が強い相互作用を示したアミノ酸残基のうち, Phe227 や Trp229 に対する分散相互作用の増強もしくは Lys223 や Glu138 に対する静電相互作用の増強が交叉耐性に有効性を持つ ADAM を設計する上で重要であると考えた. ADAM 5 は代謝安定性の低さが解決されていないため, ADAM 6 をリード化合物として新規 ADAM 誘導体を設計することにした.



**Figure 9.** Binding site of (a) EFV and (b) ADAM 5.



**Figure 10.** PIEDA between RT and ADAM 5. Ees: electrostatic interaction, Edisp: dispersion interaction, Ect+mix: charge transfer interaction and higher order term, Eex: exchange-repulsion interaction.

## 第2節 新規 ADAM 誘導体のデザイン

化合物 **6** を基本骨格として、4 種類の標的アミノ酸残基 Lys223, Phe227, Trp229, Glu138 の側鎖部分との相互作用を増強する可能性のある構造ユニットをデザインした (Figure 11) . これらアミノ酸残基の RT における位置関係も併せて示した (Figure 12) . Glu138 はオキサジアゾールの近くに位置するため、オキサジアゾールのメチル基を低毒性の電子求引性基として汎用されているトリフルオロメチル基に変換し、トリフルオロメチル基が結合する炭素と Glu138 のカルボニル酸素における静電相互作用の増強を目的とした. Lys223 はオキサゾロンのカルボニル酸素と水素結合を形成する可能性がある. カルボニル酸素の水素結合性を増強するために、酸素を窒素に変換したベンズイミダゾロンをデザインした (Figure 11a) . 電気陰性度の低い窒素とメチル基の電子供与性により、共鳴構造 (B) の寄与が大きく、負電荷を帯びている酸素と Lys223 のアミノ基が水素結合を形成すると考えている. 次いで、Phe227 と Trp229 との分散相互作用を増強させるために、各々のアミノ酸残基が対応する位置にイオウ原子を導入した (Figure 11b) . イオウ原子は、自身がもつ d 軌道により分散相互作用を増強させることが報告されている<sup>66, 67</sup>. また、ベンズチアゾロンのイオウ原子はカルボニル基と共鳴し難いため、カルボニル基の分極が維持され、Lys223 との水素結合も期待できると考えている. モデル化合物の量子化学計算 (Gaussian09<sup>67</sup> MP2/6-31G(d)) により、イミダゾロンの酸素の電荷が大きいこと、チアゾロンとオキサゾロンはほぼ同等であることを確認した (Figure 13) .

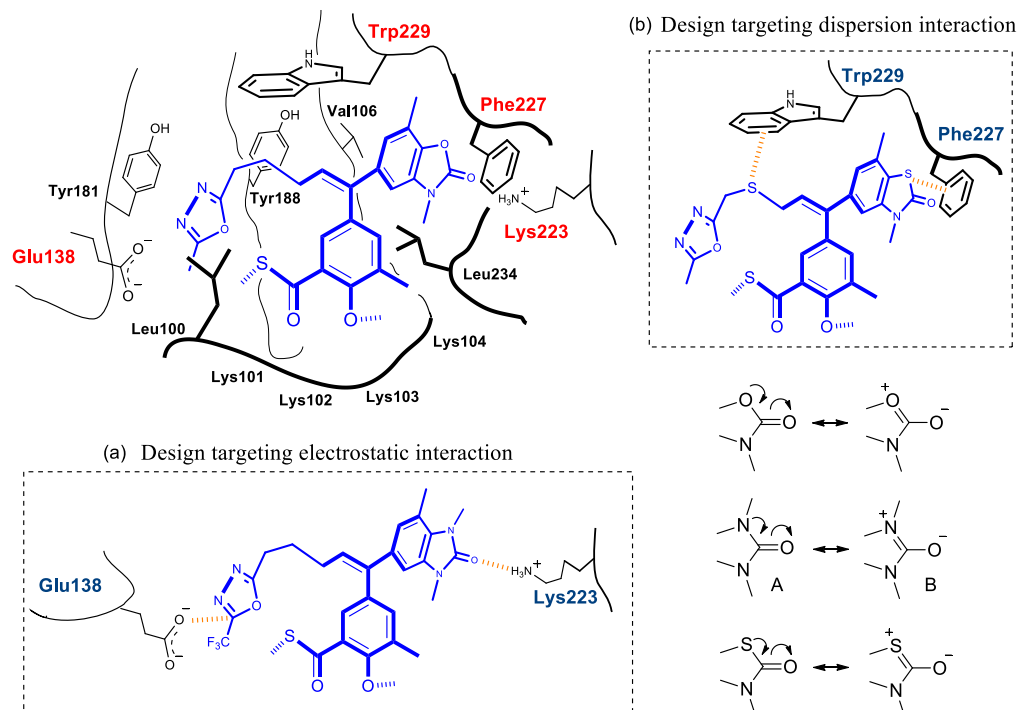
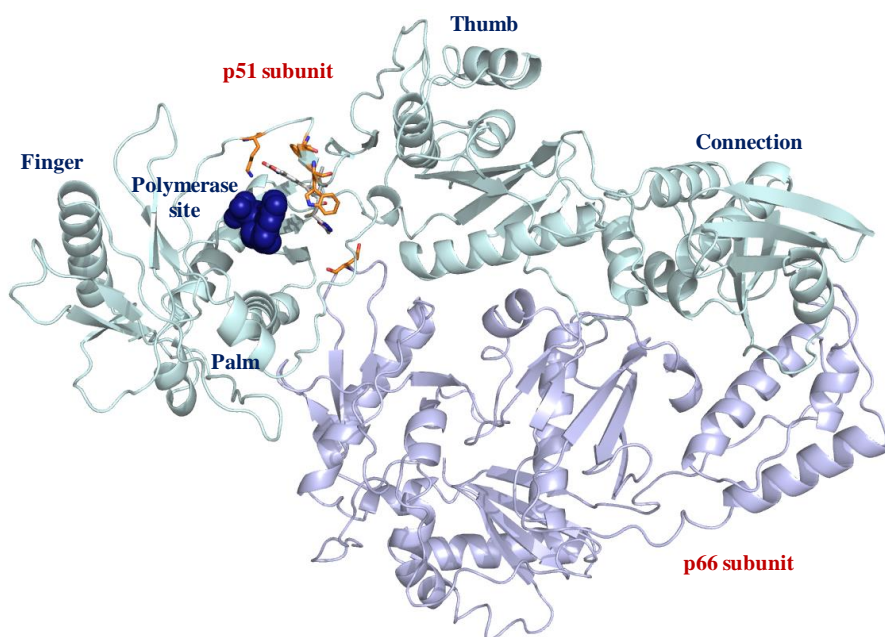
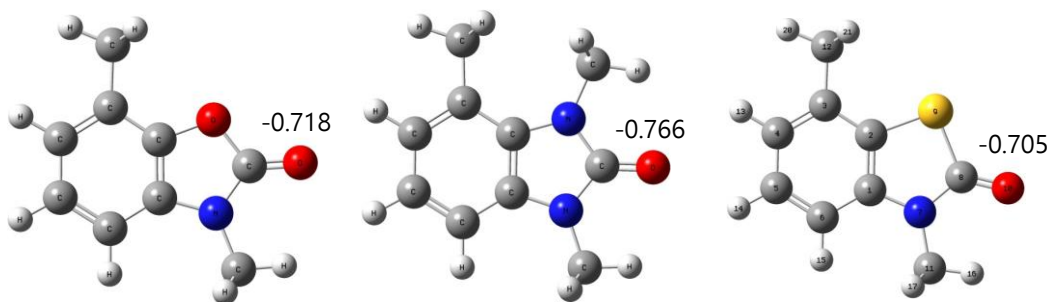


Figure 11. Design of building blocks with new ADAMs.



**Figure 12.** HIV-1 RT; targeting amino acid residues (orange), ADAM 6 (white).



**Figure 13.** NPA charge of model compounds calculated by Gaussian09 (MP2/6-31G(d)). Gley: carbon, red: oxygen, blue: nitrogen, yellow: sulphur.

### 第3章 新規 ADAM 誘導体の合成と生物活性の評価

#### 第1節 静電相互作用の増強を目的とした新規 ADAM 誘導体の合成

二重耐性変異に対して有効性を持つ誘導体を見出すために、Glu138 もしくは Lys223 との静電相互作用の増強を目的とした新規 ADAM 誘導体 **85-99** を合成した (Figure 14) . 側鎖 Ht に 5 位 CF<sub>3</sub> 置換オキサジアゾールを有する化合物 **85-92** は R に 2 種類の置換基を導入し, 3 位 CF<sub>3</sub> 置換オキサジアゾールを有する化合物 **93-96** では R を 1 種類として, トランス配置の芳香環 Ar に各々 4 種類のユニットを導入した. Ar をベンズイミダゾロン, R にチオエステルを有する化合物 **97-99** では側鎖 Ht に 3 種類の複素環を導入した.

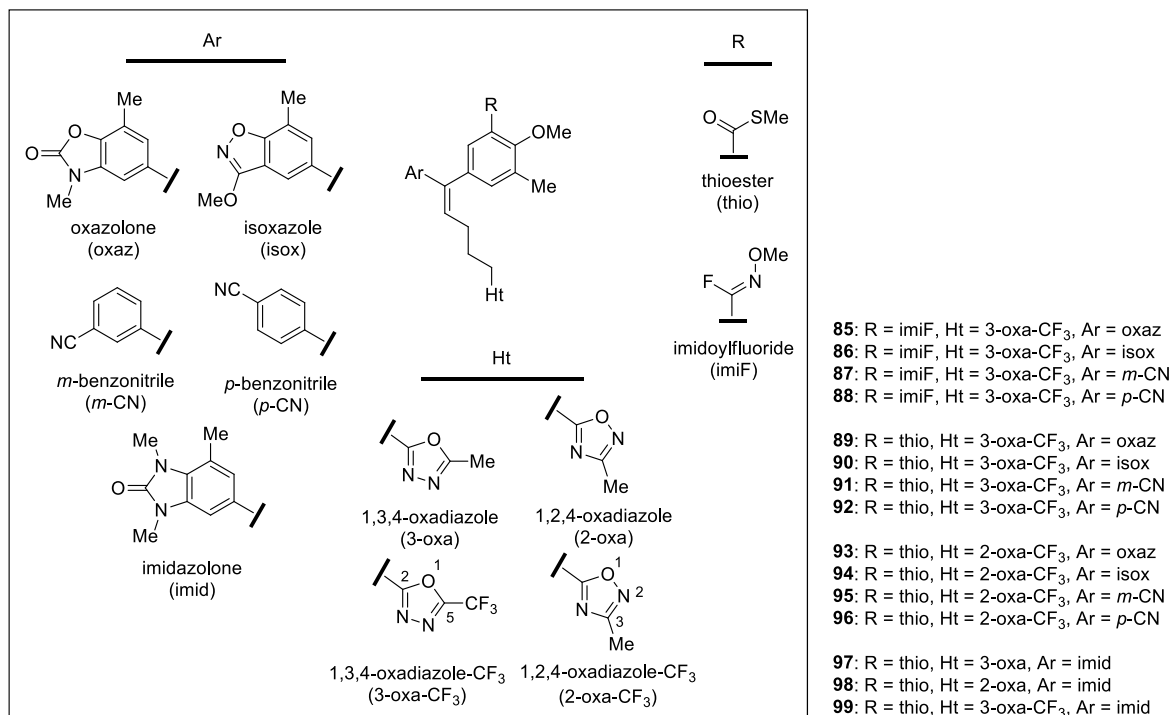


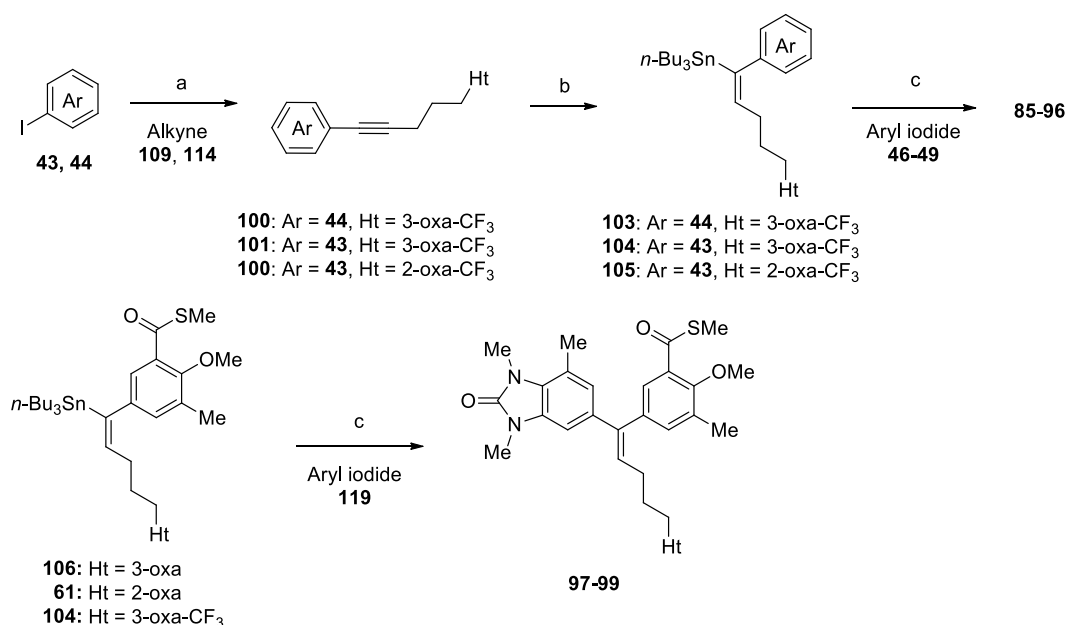
Figure 14. ADAMs **85-99**.

新規誘導体 **85-96** は, 新たに 2 種類のアルキン **109**, **114** を合成し, これまでと同様にコンポーネントとなる 2 種類の芳香環ユニットと 1 種類のアルキル側鎖ユニットを 3 種類の Pd 触媒反応 (Sonogashira coupling, Hydrostannation, Stille coupling) を用いて順次連結した (Scheme 5) . 新規誘導体 **97-99** は, 新たにヨウ化アリール **119** を合成し, 既存の有機スズ化合物 3 種類から Stille Coupling により合成した. まず, 5-ヘキシニトリルからトリエチルアミンの塩酸塩存在下, アジ化ナトリウムを用いた環化付加反応により対応するテトラゾール体 **108** を合成した. その後, 無水トリフルオロ



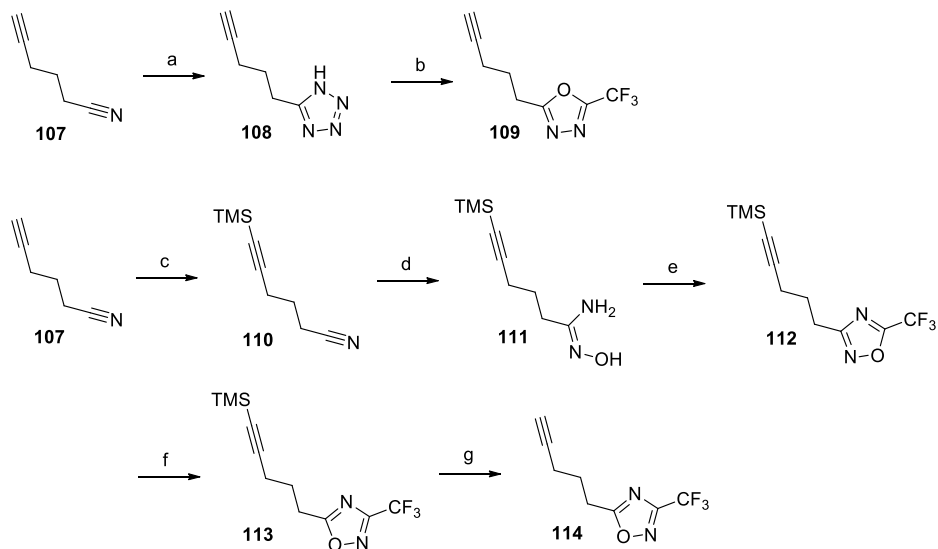
酢酸で2位の窒素をトリフルオロアセチル化し、安定な窒素分子の脱離に伴う閉環反応により、アルキン **109** を総収率 61% で得た<sup>69</sup>。アルキン **114** は、反応性の高い5-ヘキシニトリルの末端アルキンを TMS 基で保護し<sup>70</sup>、アミドキシム **111** に変換した後<sup>71</sup>、無水トリフルオロ酢酸で環化を行い<sup>72</sup>、5位にトリフルオロメチル基が置換した1,2,4-オキサジアゾール体 **112** を合成した。次いで、ジイソプロピルエチルアミン存在下、ヒドロキシルアミンの塩酸塩を用いてオキサジアゾール環の開環-再閉環反応による異性化を行い<sup>73</sup>、最後に、硝酸銀で TMS 基を脱保護した<sup>74</sup> (Scheme 6)。一方、ヨウ化アリール **119** は、安価な三置換体 **115** を出発物質として選択的に4位をヨウ素化し<sup>75</sup>、鉄粉と硫酸鉄を用いてニトロ基を還元した<sup>76</sup>。その後、CDI のカルボニル炭素に対して中間体 **117** の2つのアミノ基が求核付加脱離を行い<sup>77</sup>、イミダゾロン環を形成した。最後に2つの窒素をメチル化し<sup>78</sup>、総収率 54% で合成した。各工程は良好な収率であったが、環化反応で純度の高い結晶を簡便に得ることができず手技の困難さがあったため、ジフェニルリン酸アジド (DPPA) を用いた環化反応を検討した<sup>79</sup>。この方法では吸引ろ取のみで純度の高い中間体 **118** を取ることができたため、続く *N*-メチル化反応が高収率で進行し、総収率 92% で **119** を合成することができた (Scheme 7)。

Scheme 5



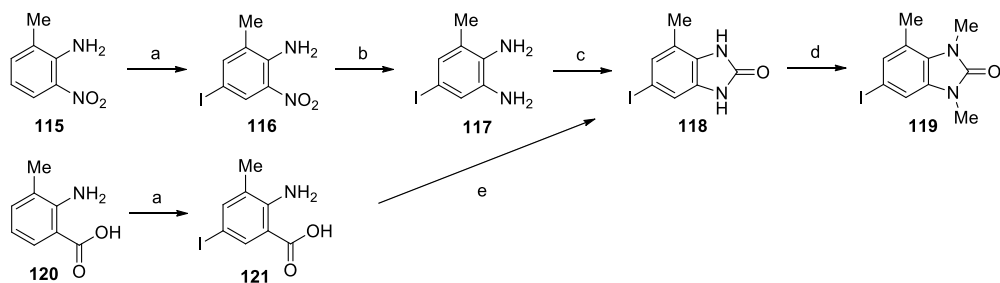
Reagents and conditions; (a) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, room temperature; (b) Bu<sub>3</sub>SnH, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF, room temperature; (c) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, CsF, DMF, room temperature or 60 °C.

**Scheme 6**



Reagents and conditions: (a)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ , toluene, reflux, 10 h, 71%; (b)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , room temperature, 1 h, 86%; (c)  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{TMS-Cl}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  to room temperature 24 h, 57%; (d)  $\text{H}_2\text{NOH}$ ,  $\text{EtOH}$ , reflux, 4 h, 89%; (e)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ , toluene, reflux, 4 h, 59%; (f)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{DIPEA}$ ,  $\text{DMF}$ , room temperature, 28 h, 60%; (g)  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , acetone,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  to room temperature, 24 h, 89%.

**Scheme 7**



Reagents and conditions: (a)  $\text{NIS}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 4 h; (b)  $\text{Fe}$ ,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h, 89%; (c)  $\text{CDI}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , 20 h, 80%; (d)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{TBAB}$ , benzene-50%  $\text{NaOH aq.}$ ,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , 4 h, 94%; (e)  $\text{DPPA}$ ,  $\text{TEA}$ ,  $\text{THF}$ ,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h, 97%.

## 第2節 生物活性の評価

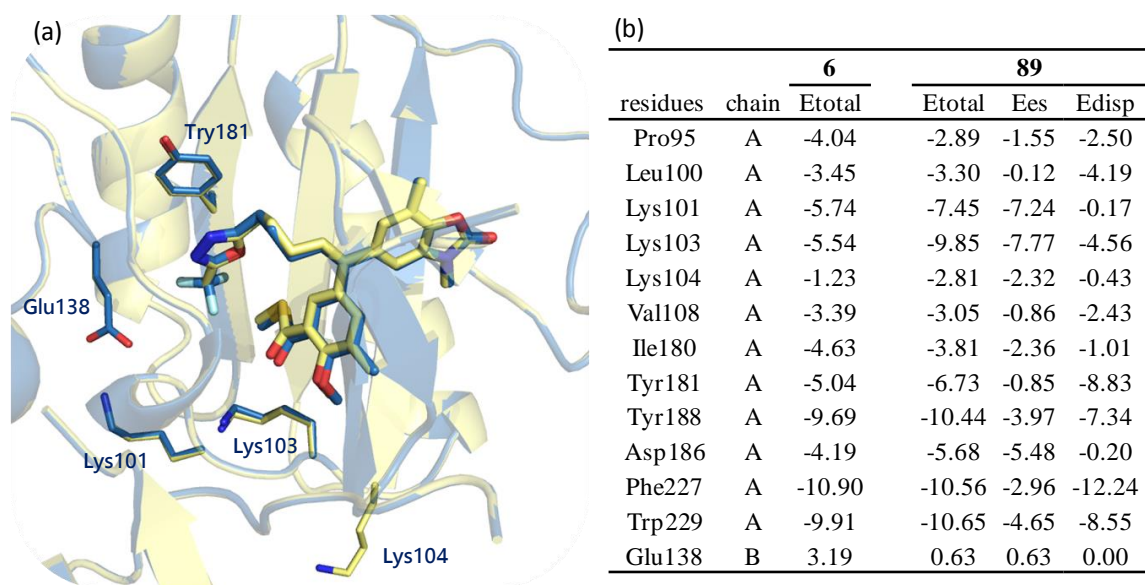
化合物 **85-99** における  $IC_{50}$ ,  $EC_{50}$ ,  $CC_{50}$  値を Table 4 に示した. 化合物 **85-96** は, R と Ht が同じ組合せの 4 つの化合物を 1 つのセットとして 3 種類のセットに分類した. 各々のセットで, Ar は, oxaz, isox, *m*-CN, *p*-CN の順に並べている. K103N と Y181C の二重耐性変異株 (HIV<sub>RES056</sub>) に対する  $EC_{50}$  は, MT-4 細胞で評価し, ポジティブコントロールとして, NVP, ETR, DLV を用いた. SI 値は, 野生株に対する  $EC_{50}$  値を用いて算出した. 化合物 **87** と **88** を除く誘導体の  $IC_{50}$  値,  $EC_{50}$  値は, いずれも  $\mu M$  もしくはサブ  $\mu M$  であることが明らかとなったが, K103N と Y181C の二重耐性変異株に対しては, いずれの化合物も有効性を示さなかった.

R に imiF を有する化合物 **85-88** では, RT 阻害活性評価と細胞変性抑制評価の両方で Ar は oxaz > isox > *m*-CN = *p*-CN の順で活性が低下した (セット 1). R に thio を有する化合物 **89-96** では, oxaz を有する化合物 **89** と **93** の  $IC_{50}$  値は不良であったが,  $CH_3$  基体で活性を示し難い置換基であった *m*-CN を有する  $CF_3$  基体 **91** と **95** では良好な  $IC_{50}$  値を示した. 化合物 **89** と **93** の  $EC_{50}$  値は良好な値を示している. 一方, Ht は 1,3,4-オキサジアゾール体 **89-92** の方が 1,2,4-オキサジアゾール体 **93-96** より良好な  $EC_{50}$  値を示し (セット 2 と 3), R は imiF より thio の方が良好な  $IC_{50}$  値,  $EC_{50}$  値を示した (セット 1 と 2).

さらに,  $CF_3$  基体と  $CH_3$  基体の活性を比較するために, 化合物 **85-96** のオキサジアゾールの  $CF_3$  基が  $CH_3$  基である化合物の  $IC_{50}$ ,  $EC_{50}$ , SI 値も併せて示した (Table 5). 化合物 **91, 92** に対応する  $CH_3$  基体は各々 **122, 123** とした.  $CF_3$  基体と  $CH_3$  基体の間の  $IC_{50}$  値を比較すると,  $CF_3$  基体の方が良好であるという関係性は見出されなかった. CEM-SS 細胞における細胞変性抑制評価においても, 同様に関係性は見出されなかった. MT-4 細胞における  $EC_{50}$  値は, isox を有する化合物を除いて, 1,3,4-オキサジアゾールを有する化合物のセット 1 と 2 では,  $CF_3$  基体の方が良好な活性を示し, 1,2,4-オキサジアゾールを有する化合物のセット 3 では,  $CH_3$  基体の方が若干良好な活性を示した. 一方, 細胞毒性はほとんどの  $CF_3$  基体で大幅に改善した. 細胞毒性が強い傾向にあった imiF を有する化合物 (セット 1) でも毒性が改善され, SI 値も向上した. これまでの ADAM 誘導体は細胞毒性が強いことも問題となっており, 重要な知見が得られたものと考えている. 結果的に, 化合物 **89** は,  $EC_{50}$  値が  $0.038 \mu M$ ,  $CC_{50}$  値が  $128 \mu M$ , SI 値が 3368 という極めて良好な誘導体であることが明らかとなった.

$CF_3$  基は, 極性と疎水性部分の両方の性質を併せ持つ官能基であり, Arg や Ser に対する極性相互作用と Leu や Phe に対する疎水性相互作用が報告されている<sup>80, 81</sup>. ADAM 誘導体の  $CF_3$  基はどのような性質を示すのかを, 立体構造が明らかになっている化合物 **6** とその  $CF_3$  基体 **89** を用いて, RT に対する相互作用エネルギーから検討した. 分子力学的に同条件で構造最適化された化合物 **6** と **89** の RT に

対する複合体構造はほとんど重なっているにも関わらず (RMSD 0.013 Å), CF<sub>3</sub> 基を有する化合物 **89** は, 化合物 **6** より Lys103 との相互作用が 4.31 kcal mol<sup>-1</sup>, Lys101 との相互作用が 1.71 kcal mol<sup>-1</sup>, Tyr181 との相互作用が 1.63 kcal mol<sup>-1</sup> 増加し, Glu138 とは相互作用を示さなかった (Figure 15). 化合物 **89** と Lys103 の相互作用は静電相互作用の寄与が大きく (7.77 kcal mol<sup>-1</sup>), CF<sub>3</sub> 基のフッ素の負電荷と Lys103 のアンモニウムカチオンによる静電相互作用を形成していると考えられる. また, CF<sub>3</sub> 基の疎水性により Tyr181 との分散相互作用もわずかながら増加した. 化合物 **85-96** は, Glu138 との静電相互作用を目的として設計した化合物だが, ADAM に含まれる 1,3,4-オキサジアゾールの CF<sub>3</sub> 基は, Glu138 に対する相互作用ではなく, Lys103 に対する静電相互作用と Tyr181 に対する分散相互作用を増強する置換基であることが示唆された. これは, CF<sub>3</sub> 基を有する化合物が K103N と Y181C の二重耐性変異に対して活性を示さなかった事実によっても支持される結果であると思われる.



**Figure 15.** (a) Superimposed structures of ADAMs **6** (yellow) and **89** (blue). (b) Interaction energies between RT and ligands.

一方, イミダゾロン環を有する化合物 **97-99** の MT-4 細胞における EC<sub>50</sub> 値は, 各々 48 nM, 62 nM, 26 nM であり, これまでの誘導体の中でも極めて良好な活性を持つことが明らかとなった. さらに, 化合物 **97** と **98** は, K103N と Y181C の二重耐性変異を持つ HIV-1 感染細胞に対しても中程度の抗 HIV 活性を示した (各々 EC<sub>50</sub> = 1.14 μM, 0.911 μM). 二重耐性変異に対して有効な ADAM 誘導体がこれまで見出されていないことから, 化合物 **97** と **98** は有望な阻害剤の一つであると思われる. 一方, 化合物 **99** は最も良好な EC<sub>50</sub> 値を示したが, 他の CF<sub>3</sub> 基体と同様に, 二重耐性変異によって大幅に活性が低下した. トリフルオロメチル基の導入により細胞毒性の大幅な改善はもたらししたが, 二重耐性に対して有効な置換基ではないと考えている.

**Table 4.** RT inhibitory activity, antiviral activity, cytotoxicity, and SI of ADAMs **85-99**

set	compd	IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup> ± SEM <sup>d</sup>	EC <sub>50</sub> (μM) <sup>b</sup> ± SEM <sup>d</sup>			CC <sub>50</sub> (μM) <sup>c</sup> ± SEM <sup>d</sup>		SI (CC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> )	
			HIV-1 <sub>RF</sub> (CEM-SS cells)	HIV-1 <sub>IIB</sub> (MT-4 cells)	HIV-1 <sub>RES056</sub> (MT-4 cells)	CEM-SS cells	MT-4 cells	CEM-SS cells	MT-4 cells
<b>1</b>	<b>85</b>	3.31 ± 1.01	1.41	0.17 ± 0.018	>120.1	72.8	120.1 ± 15.97	52	706
<b>1</b>	<b>86</b>	7.02 ± 0.41	2.14	3.39 ± 0.21	>21.55	86.2	21.55 ± 0.61	40	6
<b>1</b>	<b>87</b>	38.57 ± 27.76	5.32	>4.51	>4.51	68.9	4.51 ± 0.27	13	-
<b>1</b>	<b>88</b>	>100	3.95	4.98 ± 0.36	>232.8	>100	>232.8	>25	>47
<b>2</b>	<b>89</b>	0.99 ± 2.66	<0.32	0.038 ± 0.0061	3.17 ± 0.82	13.0	128.0 ± 13.04	>41	3368
<b>2</b>	<b>90</b>	3.7 ± 26.8	<0.32	0.49 ± 0.19	>15.46	10.2	15.46 ± 3.18	>32	32
<b>2</b>	<b>91</b>	0.095 ± 0.0048	<0.32	0.15 ± 0.028	>194.7	>100	194.7 ± 19.83	>312	1298
<b>2</b>	<b>92</b>	0.87 ± 1.65	<0.32	0.21 ± 0.047	>173.3	>100	173.3 ± 22.91	>312	825
<b>3</b>	<b>93</b>	3.01 ± 0.14	0.2	0.19 ± 0.038	>82.55	16.3	82.55 ± 13.4	82	434
<b>3</b>	<b>94</b>	0.092 ± 0.24	0.36	1.51 ± 0.42	>16.27	7.57	16.27 ± 2.31	21	11
<b>3</b>	<b>95</b>	0.5 ± 0.25	0.52	0.84 ± 0.12	>247.7	>100	>247.7	>192	>295
<b>3</b>	<b>96</b>	0.75 ± 0.17	1.28	1.17 ± 0.065	>136.8	>100	>136.8	>78	>117
	<b>97</b>	0.40 ± 0.13 <sup>e</sup>	0.2	0.048 ± 0.0032	1.14 ± 0.13	6.11	9.43 ± 2.22	31	196
	<b>98</b>	0.21 ± 0.077 <sup>e</sup>	0.2	0.062 ± 0.0020	0.91 ± 0.03	17.9	6.39 ± 0.72	90	103
	<b>99</b>	0.38 ± 0.1 <sup>e</sup>	0.2	0.026 ± 0.0024	>2.35	6.28	2.35 ± 0.5	31	90
	<b>NVP</b>	0.94 ± 0.26 <sup>e</sup>	NT <sup>f</sup>	0.31 ± 0.0028	>7.59	NT <sup>f</sup>	>15.0	NT <sup>f</sup>	>48
	<b>DLV</b>	0.5 ± 2.3	NT <sup>f</sup>	0.54 ± 0.26	>36.19	NT <sup>f</sup>	>36.2	NT <sup>f</sup>	>67
	<b>ETR</b>	NT <sup>f</sup>	NT <sup>f</sup>	0.0041 ± 0.00015	0.025 ± 0.0021	NT <sup>f</sup>	>4.59	NT <sup>f</sup>	>1120

<sup>a</sup>Inhibitory activity versus the HIV-1 RT with poly(rC):oligo(dG) as the template primer. <sup>b</sup>EC<sub>50</sub> is the 50% effective concentration for inhibition of the cytopathic effects of HIV-1<sub>RF</sub> in CEM-SS cells, HIV-1<sub>IIB</sub> in MT-4 cells, or HIV-1<sub>RES056</sub> bearing K103N+Y181C mutant HIV-1 in MT-4 cells. <sup>c</sup>CC<sub>50</sub> is the cytotoxic concentration for the mock-infected CEM-SS cells or MT-4 cells. <sup>d</sup>SEM of at least two separate experiments. <sup>e</sup>Inhibitory activity versus the HIV-1 RT with poly(rA):oligo(dT) as the template primer. <sup>f</sup>Not tested.

**Table 5.** Rank order comparisons of Ht with Ar<sup>1</sup> and Ar<sup>2</sup> constant

set	compd	R	Ar	Ht	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) <sup>a</sup>	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) <sup>b</sup>		SI (CC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> )	
						HIV-1 <sub>RF</sub>	HIV-1 <sub>IIIB</sub>	CEM-SS cells	MT-4 cells
1	85	imiF	oxaz	3-oxa-CF <sub>3</sub>	3.31	1.41	0.17	52	706
1	22	imiF	oxaz	3-oxa	3.37	0.5	0.35	13	76
1	86	imiF	isox	3-oxa-CF <sub>3</sub>	7.02	2.14	3.39	40	6
1	24	imiF	isox	3-oxa	1.44	1.90	2.86	7	6
1	87	imiF	<i>m</i> -CN	3-oxa-CF <sub>3</sub>	38.57	5.32	>4.51	13	-
1	27	imiF	<i>m</i> -CN	3-oxa	37.15	>100	>1.09	-	-
1	88	imiF	<i>p</i> -CN	3-oxa-CF <sub>3</sub>	>100	3.95	4.98	>25	>47
1	30	imiF	<i>p</i> -CN	3-oxa	44.41	>100	≥9.00	-	≤1
2	89	thio	oxaz	3-oxa-CF <sub>3</sub>	0.99	<0.32	0.038	>41	3368
2	6 <sup>c</sup>	thio	oxaz	3-oxa	<0.001	0.07	0.18	4	22
2	90	thio	isox	3-oxa-CF <sub>3</sub>	3.70	<0.32	0.49	>32	32
2	3 <sup>c</sup>	thio	isox	3-oxa	0.47	0.05	0.14	114	50
2	91	thio	<i>m</i> -CN	3-oxa-CF <sub>3</sub>	0.095	<0.32	0.15	>312	1298
2	122 <sup>c</sup>	thio	<i>m</i> -CN	3-oxa	0.52	0.5	0.83	24	43
2	92	thio	<i>p</i> -CN	3-oxa-CF <sub>3</sub>	0.87	<0.32	0.21	>312	825
2	123 <sup>c</sup>	thio	<i>p</i> -CN	3-oxa	3.2	0.6	0.36	15	100
3	93	thio	oxaz	2-oxa-CF <sub>3</sub>	3.01	0.2	0.19	82	434
3	10	thio	oxaz	2-oxa	0.36	<0.32	0.11	>18	48
3	94	thio	isox	2-oxa-CF <sub>3</sub>	0.092	0.36	1.51	21	11
3	13	thio	isox	2-oxa	1.09	1.55	0.83	10	18
3	95	thio	<i>m</i> -CN	2-oxa-CF <sub>3</sub>	0.50	0.52	0.84	>192	>295
3	16	thio	<i>m</i> -CN	2-oxa	0.09	0.88	0.72	35	55
3	96	thio	<i>p</i> -CN	2-oxa-CF <sub>3</sub>	0.75	1.28	1.17	>78	>117
3	19	thio	<i>p</i> -CN	2-oxa	9.65	0.4	0.69	>250	77

<sup>a</sup>Inhibitory activity versus the wild-type HIV-1 reverse transcriptase with poly(rC):oligo(dG) as the template primer. <sup>b</sup>EC<sub>50</sub> is the 50% effective concentration for inhibition of cytopathicity of HIV-1<sub>RF</sub> in CEM-SS cells, or HIV-1<sub>IIIB</sub> in MT-4 cells. <sup>c</sup>Literature values.

### 第3節 分散相互作用の増強を目的とした新規 ADAM 誘導体の合成

二重耐性変異に対して有効性を持つ誘導体を見出すために、Phe227 もしくは Trp229 との分散相互作用の増強を目的とした新規 ADAM 誘導体 **124-146** をデザインした (Figure 16) . 新規誘導体 **124-132** は、Phe227 を標的としたベンズチアゾロンもしくはチアゾロン誘導体を有する化合物である. チアゾロン誘導体は、ベンズチアゾロン合成の際に生成した中間体 (thia-OEt, thia-OMe) であり、側鎖 Ht に複素環 3 種類を組合せた. 新規誘導体 **133-146** は、Trp229 を標的として側鎖にイオウ原子を導入した化合物である. これらは、7 種類の芳香環 Ar と 2 種類の側鎖複素環 Ht の組合せで構成されている.

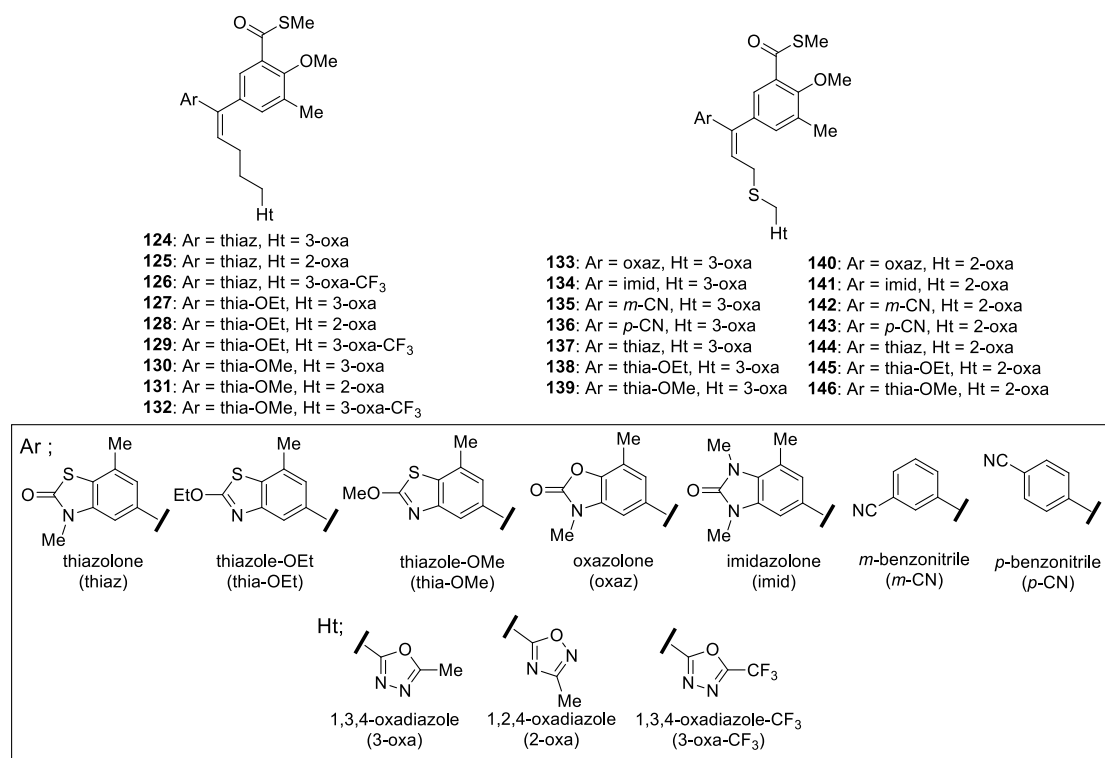
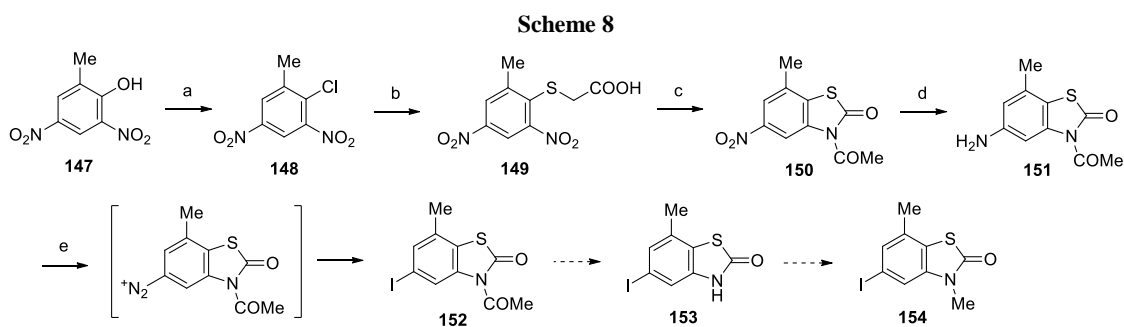


Figure 16. ADAMs 124-146.

#### 「チアゾロン環を有する ADAM 誘導体 **124-132** の合成」

新規 ADAM 誘導体 **124-132** は、これまでの誘導体と同様にカップリング反応を用いた骨格の構築により合成することとし、新たに 1,3-ベンズチアゾロンユニット **154** を合成した. ヨウ化アリール **154** の合成では、芳香族 C-S 結合と環の形成が反応の要であり、芳香族 C-S 結合の一般的な方法である芳香族求核置換反応を用いた合成経路を検討した<sup>82, 83</sup> (Scheme 8) . 芳香族求核置換反応では、電子求引性の高いニトロ基が 2 つ必要であり、ヨウ化アリール **154** に到達するためには多くの構造変換

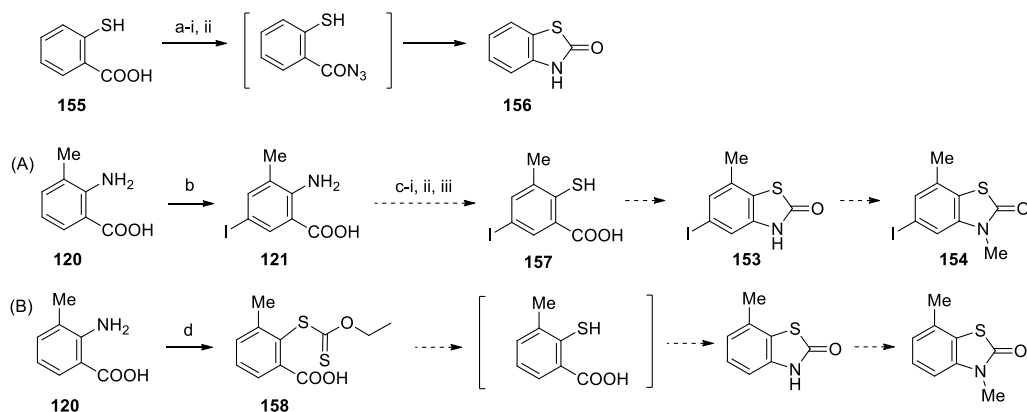
を行わなければならない. チアゾロン体 **150** までは中程度の収率（総収率 33%）で合成することができたが、アミノ基のジアゾカップリングによるヨウ素化では低収率となり<sup>84</sup>, 目的物を得ることはできなかった. そこで、環の形成に Curtius 転位-環化反応を用いて、簡便な構造変換による合成経路の短縮を図った (Scheme 9). まず, *o*-メルカプト安息香酸を用いて Curtius 反応の予備実験を行った. アジ化アンモニウムと塩化ホスホリルを用いた反応では 30%以下の低収率となったが<sup>85</sup>, アジド基の導入のために汎用されている DPPA を用いたところ<sup>79</sup>, 収率 70%で環化体を得ることができた. そこで, DPPA による環化反応を鍵反応として, 合成経路 (A) を検討した. 芳香族 C-S 結合の形成のため, 3種類のジアゾ化を試みたが<sup>86-88</sup>, 極性が高く分離不能な副生成物が生成した. 反応 c-ii の副生成物を参考に, いずれかの工程でヨウ素を導入することとして, 単離可能な中間体 **158** を経由した合成経路 (B) を検討したところ, 中間体 **158** は収率 43%で得ることができたが, 次の環化反応では目的物を単離することはできなかった.



Reagents and conditions: (a) POCl<sub>3</sub>, pyridine, reflux, 1.5 h, 78%; (b) HSCH<sub>2</sub>COONa, EtOH, reflux, 3 h, 79%; (c) NaOAc · H<sub>2</sub>O, Ac<sub>2</sub>O, room temperature, 1 h, 53%; (d) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>-C, EtOAc, room temperature, 3 h, 94%; (e) 1) *t*-BuONO, 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, room temperature, 1 h; 2) KI, urea, room temperature, 22 h, 17%.



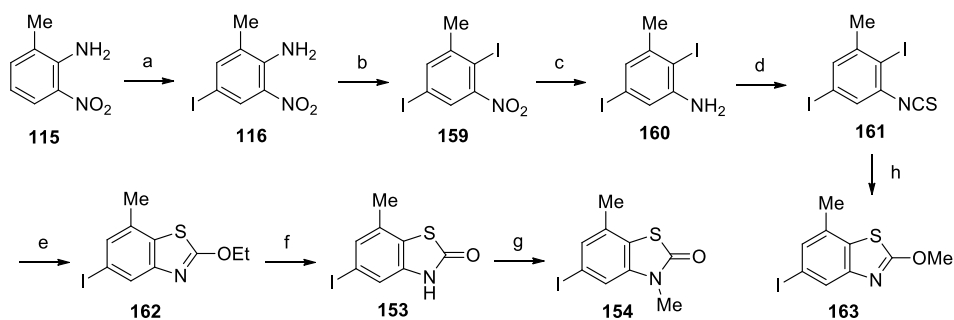
Scheme 9



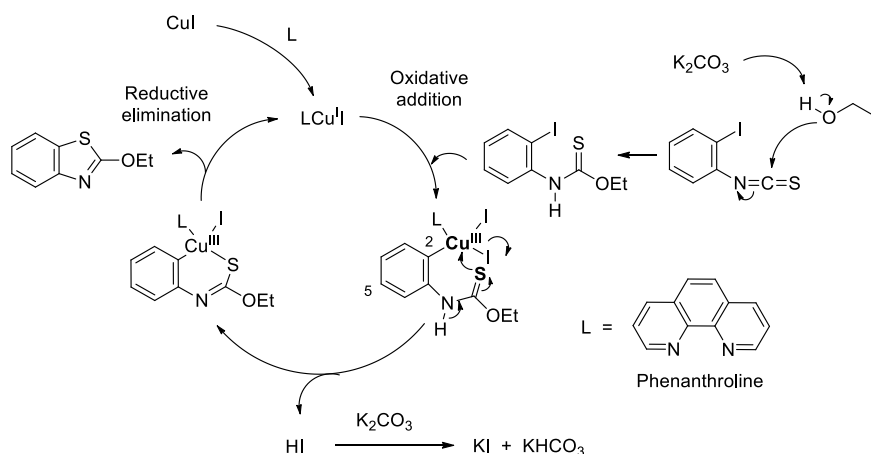
Reagents and conditions: (a-i)  $\text{NH}_4^+\text{N}_3^-$ ,  $\text{POCl}_3$ , DMF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow$  room temperature, 8 h, < 30%; (a-ii) DPPA, TEA, THF,  $70^\circ\text{C}$ , 24 h, 70%; (b) NIS, AcOH,  $80^\circ\text{C}$ , 100%; (c-i) 1) c.HCl,  $\text{Na}_2\text{S}_2$ ,  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min  $\rightarrow$  room temperature, 2 h, 2) c.HCl; (c-ii) 1)  $\text{NaNO}_2$ , c.HCl,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min, 2)  $\text{AcONa}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCS}_2\text{K}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 30 min, 3) c. HCl; (c-iii) 1)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 4-methoxybenzyl chloride,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 2,2'-bipyridyl, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 2 h, 2)  $t\text{-BuONO}$ , room temperature, 10 min  $\rightarrow 80^\circ\text{C}$ , 5 h; (d)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $t\text{-BuONO}$ , THF,  $-15^\circ\text{C}$ , 30 min  $\rightarrow 5^\circ\text{C}$ , 1 h, 2)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCS}_2\text{K}$ , DMA,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, 43%.

チオール基は空気酸化を受けやすく悪臭の問題もあったため、芳香族の C-S 結合と環の形成を同時に行う銅触媒閉環反応を鍵反応 (Scheme 10 (e)) として再検討した<sup>89</sup>。まず、安価な三置換体 **115** を出発物質として、アミノ基の電子供与性とニトロ基の電子求引性により、選択的に 4 位をヨウ素化した<sup>75</sup>。次いで、ジアゾニウム塩を経由した求核置換反応によりヨウ素に変換した後、鉄粉と硫酸鉄を用いてニトロ基を還元した<sup>76, 90</sup>。続いて、チオカルボニルジイミダゾールのカルボニル炭素に対して中間体 **160** のアミノ基が求核付加脱離を行い<sup>78</sup>、鍵反応の原料となるチオイソシアネート体 **161** を合成した。鍵反応では 5 位にもヨウ素が置換しているが、99%と高収率でチアゾール体 **162** を得ることができた。これは銅が酸化的付加をした中間体がイオウ原子の配位効果により安定化するため、イオウ原子が配位されない 5 位のヨウ素に対しては銅の酸化的付加が起こらず、選択的に 2 位のヨウ素に反応が進行したものと考えている (Figure 17)<sup>91</sup>。最後に加水分解<sup>92</sup>と *N*-メチル化<sup>89</sup>を行い、全 7 工程、総収率 42%でヨウ化アリール **154** を合成することができた (Scheme 10)。この合成法は簡便であり、10 g 程度のスケールでも収率良く得ることができる。また、問題となっているイオウ特有の臭気も回避することができた。最終的に構造ユニット **154, 162, 163** を導入した 9 種類の化合物 **124-132** を既存の有機スズ化合物 **106, 61, 104** から Stille カップリングにより合成した (Scheme 11)。

**Scheme 10**

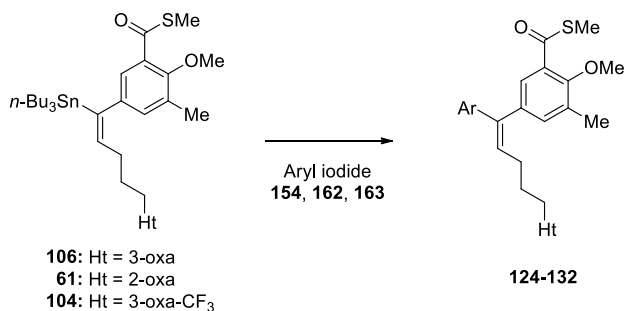


Reagents and conditions: (a) NIS, AcOH, 50 °C, 2 h, 100%; (b) NaNO<sub>2</sub>, KI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, AcOH, room temperature, 1 h, 91%; (c) Fe, FeSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O, EtOH-H<sub>2</sub>O (3:1), 100 °C, 3 h, 91%; (d) TCDI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, room temperature, 30 h, 71%; (e) CuI, phenanthroline, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, room temperature, 10 h, 99%; (f) 2.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 100 °C, 48 h, 85%; (g) CH<sub>3</sub>I, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO, room temperature, 8 h, 85%; (h) CuI, phenanthroline, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, room temperature, 1 h, 85%.



**Figure 17.** Copper(I)-catalyzed cascade synthesis of 2-substituted 1,3-benzothiazoles: Direct access to benzothiazolones.

**Scheme 11**

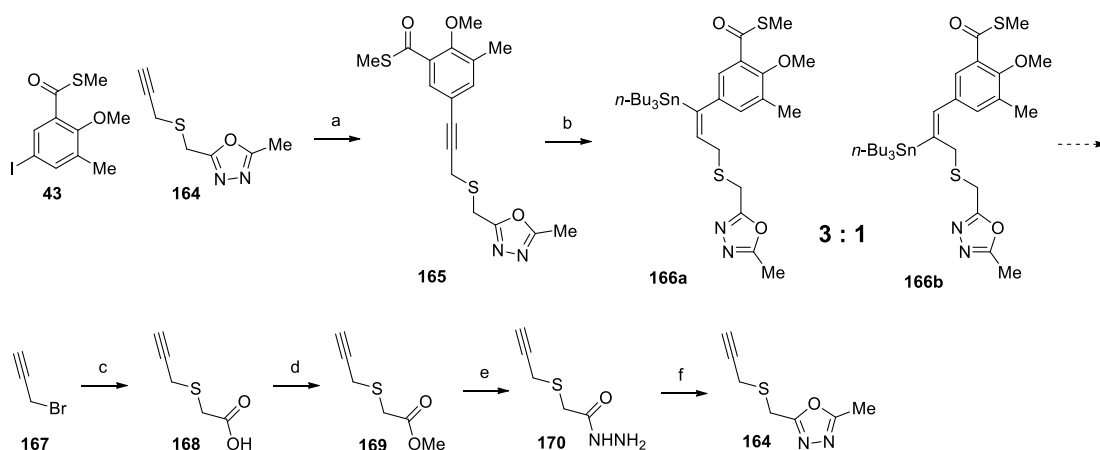


Reagents and conditions: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, CsF, DMSO, room temperature.

「側鎖にイオウ原子を導入した ADAM 誘導体 **133-146** の合成」

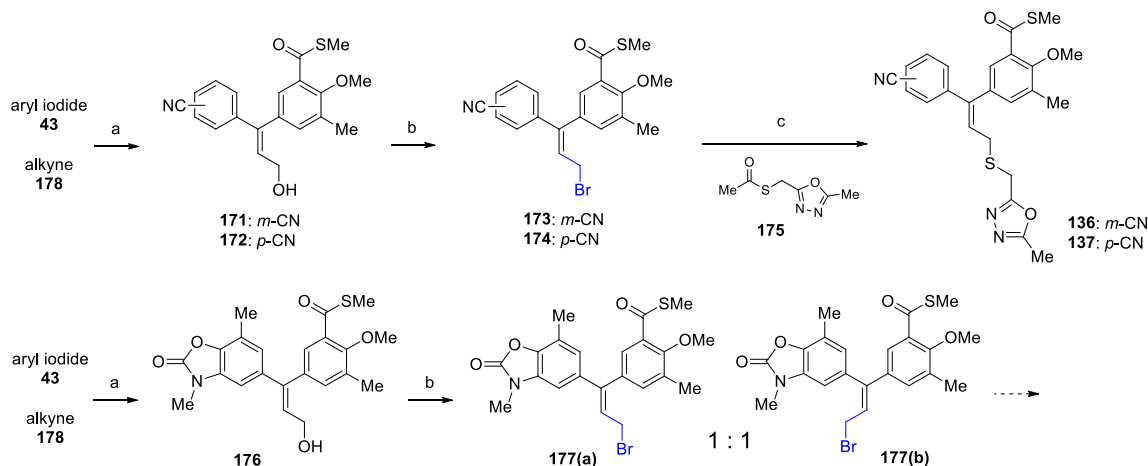
新規 ADAM 誘導体 **133-146** の合成は、これまでの誘導体と同様にカップリング反応を用いることとし、側鎖にイオウ原子を導入した新規側鎖ユニット **164** を用いて基本骨格を構築した<sup>93,94</sup>。しかし、Hydrostannation においてこれまでほとんど確認されなかった位置異性体が 25%程度生成し、選択的に化合物 **166a** を単離することができなかった (Scheme 12)。これはイオウ原子による影響と考えられるため、骨格を構築してから側鎖を修飾する合成経路を計画した。トランス配置の芳香環が *m*-ベンゾニトリルもしくは *p*-ベンゾニトリルである ADAM 誘導体 **136** と **137** は、97%以上の純度で合成することができたが、オキサゾロンを有する誘導体 **133** は、Appel ブロモ化反応で (*E-Z*) 異性体がほぼ 1 対 1 の割合で生成し、*E* 体 **177a** のみを単離することができなかった (Scheme 13)。Appel 反応では、ホスホニウム中間体に対してブロモイオンの S<sub>N</sub>2 反応が進行するが、化合物 **176** の場合は、カルボカチオン中間体がオキサゾロンの酸素により共鳴安定化され、トリフェニルホスフィンオキサイドが脱離しやすくなり、カルボカチオン中間体を經由する S<sub>N</sub>1 反応が有利に進行したと思われる。化合物 **171** と **176** のカルボカチオン中間体の HOMO を比較すると、中間体(A)では芳香環上に HOMO が分散せず、カルボカチオンの共鳴安定化の寄与率は低いが、化合物(B)では芳香環上に HOMO が大きく分散し、カルボカチオンの共鳴安定化の寄与率が高い。また、中間体(A)の原子数が多いにもかかわらず全電子エネルギーが低く、中間体(A)が安定であるために、S<sub>N</sub>1 反応が有利に進行し、中間体(B)はカルボカチオン中間体が不安定であるために、S<sub>N</sub>2 反応が有利に進行したと考えている (Figure 18)。

Scheme 12



Reagents and conditions: (a) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI, TEA, THF, room temperature, 15 h, 86%; (b) Bu<sub>3</sub>SnH, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF, room temperature, 3 h; (c) HSCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>HNH<sub>2</sub>, toluene, 0 °C, 1 h, 90%; (d) *p*-TsOH, MeOH, reflux, 12 h, 68%; (e) H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O, MeOH, room temperature, 14 h, 88%; (f) CH<sub>3</sub>C(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, AcOH, reflux, 14 h, 96%.

Scheme 13



Reagents and conditions: (a) 1)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , CuI, DEA, benzene, room temperature; 2)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , THF, room temperature; 3) aryl iodide,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , CuI, CsF, DMF, 60 °C; (b)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , room temperature; (c) KOH, EtOH, room temperature.

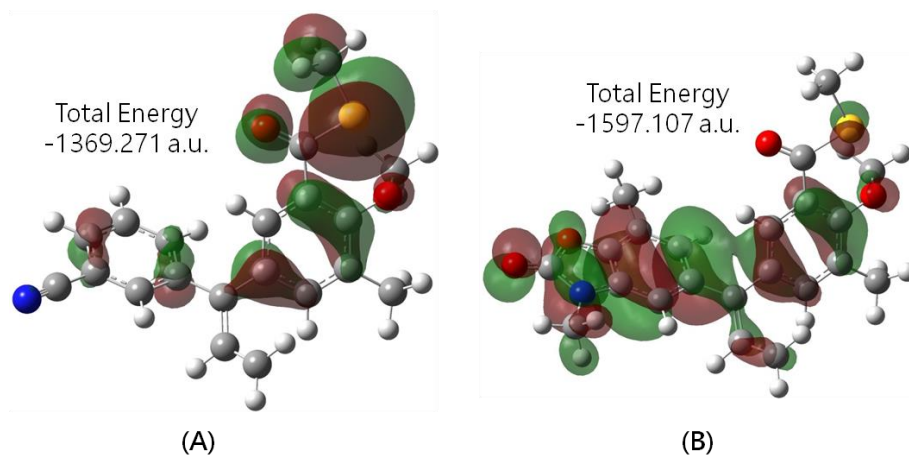
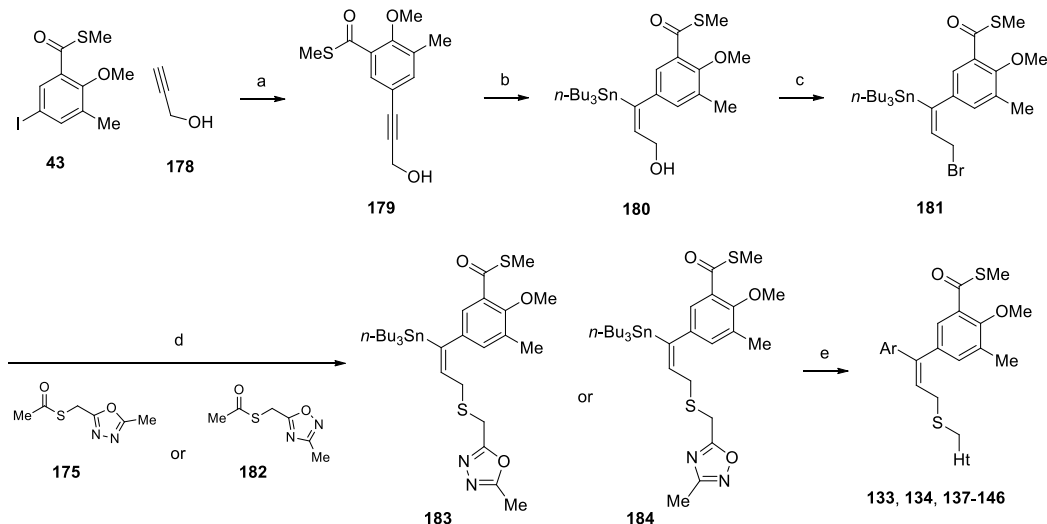


Figure 18. HOMOs of carbocation intermediates (A) and (B) calculated by Gaussian09 (HF/6-31G(d)).

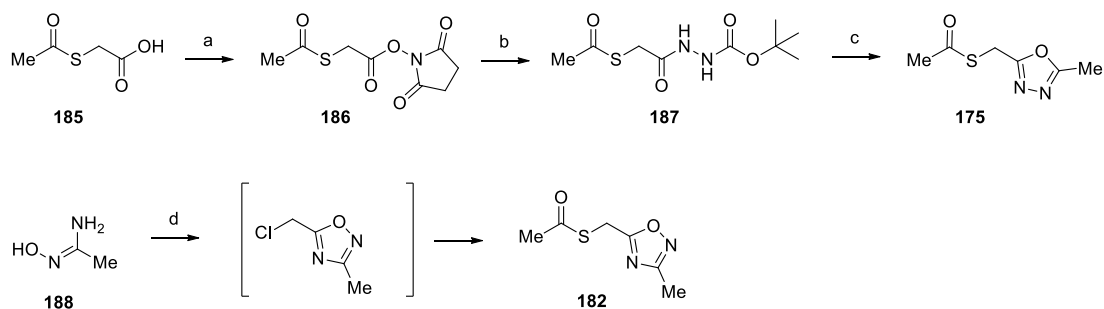
そこで、カルボカチオン中間体をより安定化し難いと思われるスズ化合物 **180** を原料として、側鎖を修飾する合成経路に変更したところ、97%以上の純度で 14 種類の誘導体を合成することに成功した (Scheme 14) <sup>95-97</sup>. 側鎖に導入するチオエステル **175** は、アセチルチオカルボン酸 **185** を脱離能の高いエステル体 **186** へ変換した後 <sup>98</sup>, *t*-butylcarbazate の求核付加脱離により中間体 **187** を合成した. 次いで、トリフルオロ酢酸で処理し得られたヒドラジン体には、トリエチルオルトアセテートを反応させて <sup>94, 99</sup>, 総収率 63% で得た. 一方、チオエステル **182** は、アセトアミドオキシムのアルコールとアミンによる求核付加により環を形成した後 <sup>100</sup>, チオエステルを求核置換させた <sup>101</sup>. この反応では原料は消失するものの、多くの副生成物が生成し、19% 程度の低収率であった (Scheme 15) .

**Scheme 14**



Reagents and conditions: (a)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , CuI, DEA, benzene, room temperature, 3 h, 99%; (b)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , THF, room temperature, 2 h, 78%; (c)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , room temperature, 0.5 h, 75%; (d) KOH, EtOH, room temperature; (e) aryl iodide,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , CuI, CsF, DMSO, room temperature, 1-10 h.

**Scheme 15**



Reagents and conditions: (a) NHS, DCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 2 h, 115%; (b) *t*-butylcarbazate, EtOAc, room temperature, 18 h  $\rightarrow$  60 °C, 10 h, 80%; (c) 1) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , room temperature, 10 min, 2) triethylorthoacetate, AcOH, 115 °C, 25 h, 66%; (d) 1) chloroacetyl chloride, TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , room temperature, 1.5 h, 2) NaI, AcSK, DME, room temperature, 20 h, 19%.

## 第4節 生物活性の評価

化合物 **124-146** の  $EC_{50}$ ,  $CC_{50}$ , SI 値, 及び側鎖にイオウ原子を導入した化合物 **133-146** に対応する側鎖にメチレンが導入された化合物の  $EC_{50}$ ,  $CC_{50}$ , SI 値を示した (Table 6, 7). 化合物 **125** は溶解性が低く, 細胞変性抑制評価を実施することができなかった. チアゾロン類似体を有する誘導体 **124-132** は, いずれもデザインの基盤にしたオキサゾロン体より低い活性だったが, その中では thiaz が最も良好な活性を示し, thia-OMe, thia-OEt の順で活性が低下した. 側鎖にイオウ原子を有する化合物 **137-139**, **144-146** でも同様の傾向にあり, Ar に thia-OEt を有する化合物は, **128** 以外活性を示さなかった. これはエトキシ基の立体的な反発により結合サイト内で相互作用を維持できなかったのが原因であると思われる.

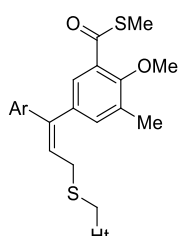
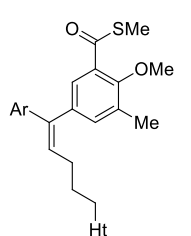
**Table 6.** Antiviral activity and cytotoxicity of ADAM analogues **124-132**

compd	Ar	Ht	$EC_{50}$ ( $\mu M$ ) <sup>a</sup>	$CC_{50}$ ( $\mu M$ ) <sup>b</sup>	SI
<b>124</b>	thiaz	3-oxa	0.3	>14.8	>49
<b>125</b>	thiaz	2-oxa	NT	NT	NT
<b>126</b>	thiaz	3-oxa-CF <sub>3</sub>	<0.32	>50	>156
<b>127</b>	thia-OEt	3-oxa	>100	4.52	-
<b>128</b>	thia-OEt	2-oxa	2.56	18.7	7
<b>129</b>	thia-OEt	3-oxa-CF <sub>3</sub>	>100	1.64	-
<b>130</b>	thia-OMe	3-oxa	0.99	5.59	6
<b>131</b>	thia-OMe	2-oxa	1.9	25.3	13
<b>132</b>	thia-OMe	3-oxa-CF <sub>3</sub>	0.49	21.9	45

<sup>a</sup> $EC_{50}$  is the 50% effective concentration for inhibition of cytopathicity of HIV-1<sub>RF</sub> in CEM-SS cells. <sup>b</sup> $CC_{50}$  is the cytotoxic concentration for the mock-infected CEM-SS cells.

側鎖にイオウ原子を導入した誘導体 **133-146** の活性は、化合物 **141** を除いて、側鎖にイオウ原子を導入していない化合物より減弱した。また、Ht に 2-oxa を有する化合物 **140-146** では側鎖にイオウ原子を導入していない化合物よりいずれも細胞毒性が強いことが明らかとなった。Ht に 3-oxa を有する化合物 **133-139** と 2-oxa を有する化合物 **140-146** の両者とも、Ar は imid > oxaz > thiaz > *m*, *p*-CN > thia-OMe, OEt の順で活性が低下した。また、2-oxa を有する化合物の方が 3-oxa を有する化合物より良好な EC<sub>50</sub> 値を示し、Ar に imid, Ht に 2-oxa を有する化合物 **141** は新規 ADAM 誘導体の中で最も良好な値を示した (EC<sub>50</sub> < 0.16 μM) 。

**Table 7.** Antiviral activity and cytotoxicity of ADAMs

Ar	Ht	compd	EC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>	CC <sub>50</sub> (μM) <sup>b</sup>	SI	compd	EC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>	CC <sub>50</sub> (μM) <sup>b</sup>	SI
oxaz	3-oxa	<b>133</b>	0.71	4.93	7	<b>6<sup>c</sup></b>	0.07	3.0	4
imid	3-oxa	<b>134</b>	0.3	6.97	23	<b>97</b>	0.2	6.11	31
<i>m</i> -CN	3-oxa	<b>135</b>	1.94	11.4	6	<b>122<sup>c</sup></b>	0.5	12.0	24
<i>p</i> -CN	3-oxa	<b>136</b>	>100	10.9	-	<b>123<sup>c</sup></b>	0.6	9.0	15
thiaz	3-oxa	<b>137</b>	1.17	4.39	4	<b>124</b>	0.3	>14.8	>49
thia-OEt	3-oxa	<b>138</b>	>100	5.43	-	<b>127</b>	>100	4.52	-
thia-OMe	3-oxa	<b>139</b>	>100	11.2	-	<b>130</b>	0.99	5.59	6
oxaz	2-oxa	<b>140</b>	0.58	4.65	8	<b>10</b>	<0.32	5.63	>18
imid	2-oxa	<b>141</b>	<0.16	6.96	>44	<b>98</b>	0.2	17.9	90
<i>m</i> -CN	2-oxa	<b>142</b>	1.97	17.6	9	<b>16</b>	0.88	30.5	35
<i>p</i> -CN	2-oxa	<b>143</b>	1.5	8.97	6	<b>19</b>	0.4	>100	>250
thiaz	2-oxa	<b>144</b>	0.54	5.37	10	<b>125</b>	NT	NT	NT
thia-OEt	2-oxa	<b>145</b>	>100	5.35	-	<b>128</b>	2.56	18.7	7
thia-OMe	2-oxa	<b>146</b>	8.13	15.9	2	<b>131</b>	1.9	25.3	13

<sup>a</sup>EC<sub>50</sub> is the 50% effective concentration for inhibition of cytopathicity of HIV-1<sub>RF</sub> in CEM-SS cells. <sup>b</sup>CC<sub>50</sub> is the cytotoxic concentration for the mock-infected CEM-SS cells. <sup>c</sup>Literature values.

## 第 4 章 NNRTI 二重耐性変異に対する活性発現の解析

イミダゾロン環を有する化合物 **97** と **98** は, K103N と Y181C の二重耐性変異に対して中程度の抗 HIV-1 活性を示すことが明らかとなった. 一方, 側鎖に CF<sub>3</sub> 基を有する化合物 **99** はイミダゾロン環を有しているにもかかわらず, 二重耐性変異により 90 倍以上の活性低下をもたらした. また, 化合物 **97-99** のイミダゾロンがオキサゾロンである化合物 **6**, **10**, **89** も二重耐性変異により, 大幅に活性が低下している (Table 8). これらの事実を FMO 計算を用いた分子間相互作用の解析により考察した.

**Table 8.** Antiviral activity of ADAMs **97-99**, **6**, **10**, and **89**<sup>a</sup>

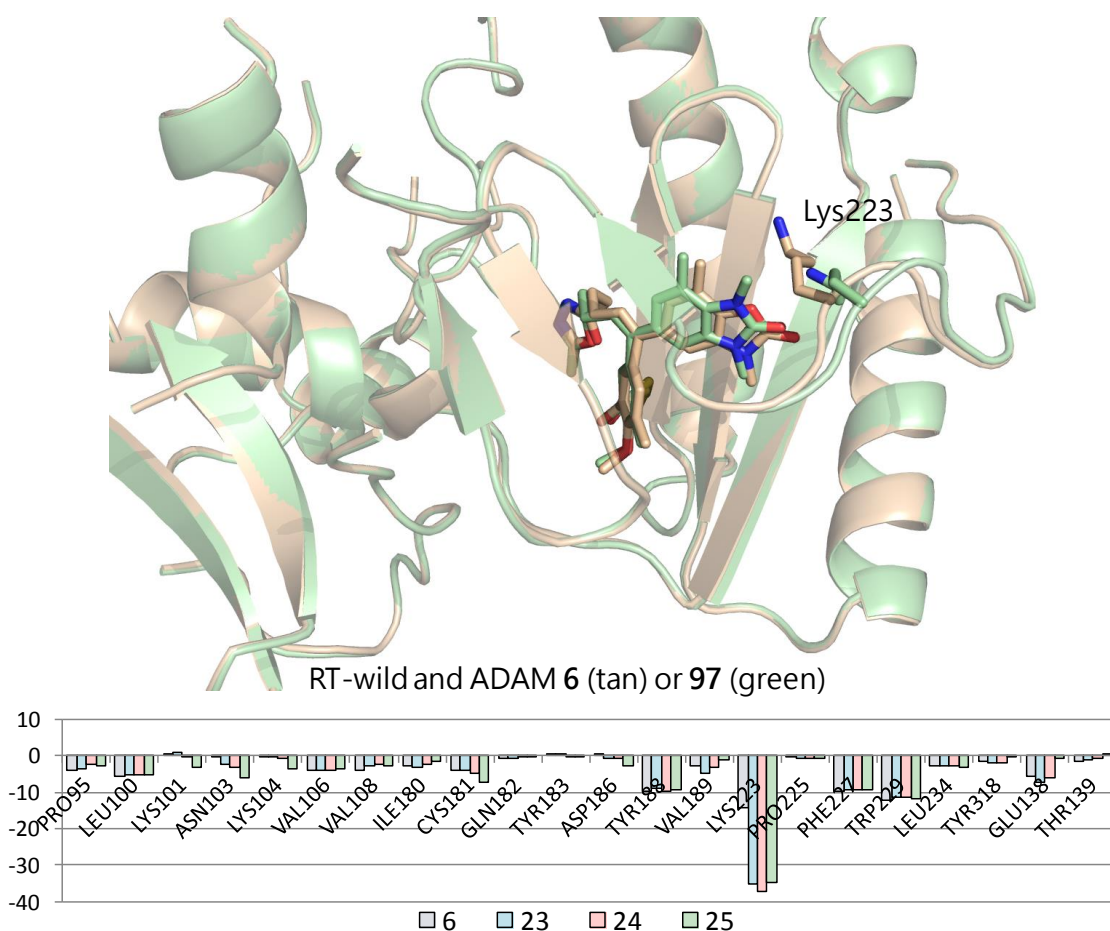
compd	<b>97</b>	<b>98</b>	<b>99</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>89</b>
EC <sub>50</sub> HIV-1 <sub>III</sub> B (μM)	0.048	0.062	0.026	0.20	0.11	0.038
EC <sub>50</sub> HIV-1 <sub>REF056</sub> (μM)	1.14	0.91	>2.35	>5.36	>5.25	3.17
HIV-1 <sub>RES056</sub> / HIV-1 <sub>III</sub> B	24	15	>90	>26	>48	83

<sup>a</sup>EC<sub>50</sub> is the 50% effective concentration for inhibition of the cytopathic effects of HIV-1<sub>III</sub>B or HIV-1<sub>RES056</sub> bearing K103N+Y181C mutant HIV-1 in MT-4 cells.

まず, 通常の逆転写酵素 (RT-wild) と, K103N 及び Y181C の二重耐性変異をもつ逆転写酵素 (RT-mut) に対する化合物 **6**, **97-99** の相互作用エネルギーを FMO 計算により算出した. 複合体構造は, 解像度が高く, 結合部位が広い逆転写酵素-ADAM **5** の共結晶構造 (pdb code: 3is9) を用いた. RT-wild に対しては, 化合物 **5** に対する重ね合わせによりモデリングし, leaprc.ff14SB 力場を用いて複合体全体を最適化した. RT-mut に対しては, RT-wild の Lys103 と Tyr181 を変異後のアミノ酸側鎖 Asn と Cys に変換後, 側鎖を動かしながら Docking Simulation を行い, 最も Docking スコア値の高い立体配座を用いて, RT-wild と同じ条件で構造最適化を行った. Docking Simulation を用いた仮想的なモデルであるため, 全ての相互作用が真実であるとは限らないが, イミダゾロンが阻害活性に影響を与える因子を見出すモデルとしては, 十分であると思われる.

化合物 **6** は, RT-wild の Lys223 に対して -14 kcal mol<sup>-1</sup> の相互作用を示したが, 化合物 **97-99** は -35 kcal mol<sup>-1</sup> 前後の強い相互作用を示した (Figure 19). 化合物 **97-99** が良好な活性を示したのは, Lys223 との相互作用が大きいためであると思われる. また, -35 kcal mol<sup>-1</sup> 前後の強い相互作用のほとんどが静電相互作用に寄与しており (化合物 **97**, Ees: -35.31 kcal mol<sup>-1</sup>, Edisp: -7.03 kcal mol<sup>-1</sup>), Lys223 のアミノ基の水素とイミダゾロンのカルボニル酸素が水素結合を形成していることが予測される. 続いて, 化合物 **97-99** の RT-wild に対する相互作用エネルギーと RT-mut に対する相互作用エネルギーを比較した (Table 9, Figure 20). 二重耐性変異により, 化合物 **97** と **98** は Lys223 に対して 8 kcal mol<sup>-1</sup> (RT-wild - RT-mut) 前後の相互作用エネルギーの低下に留まったが, 化合物 **99** は 30 kcal mol<sup>-1</sup> も低下した. 103 番目と 181 番目の残基に対する相互作用エネルギーも化合物 **99** は 6 kcal mol<sup>-1</sup> 程度低下している.





**Figure 19.** Interaction energies (kcal mol<sup>-1</sup>) between RT-wild and ligands.

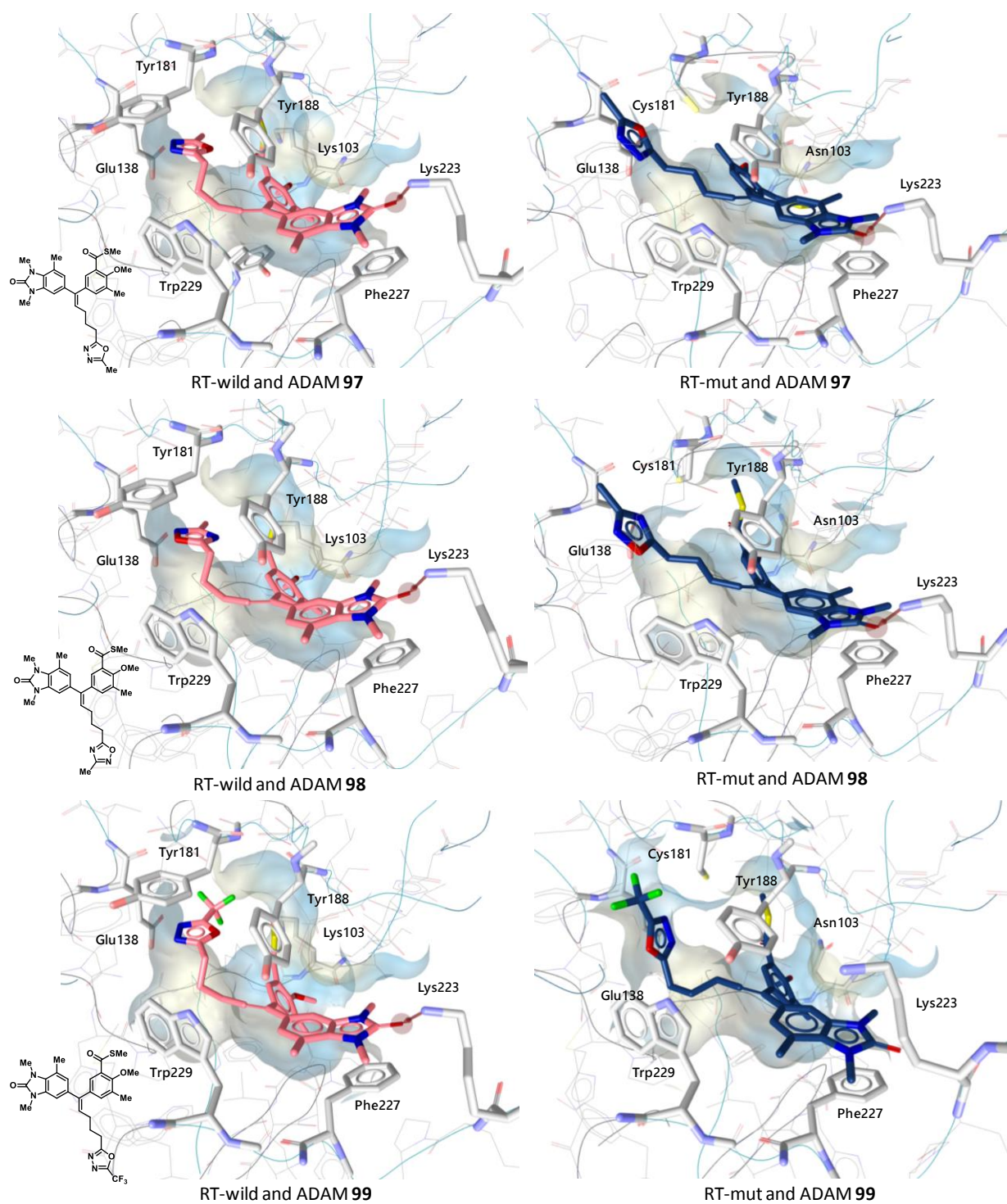
さらに、オキサゾロンを有する化合物 **6**, **10**, **89** の RT-mut に対する相互作用解析を行った (Table 10, Figure 21). 化合物 **6** と **10** はいずれも、化合物 **97** と **98** に比べて Lys223 との相互作用が弱く, Asn103 に対しても若干の相互作用の低下が観測された. 一方、化合物 **99** と **89** は, Asn103 と Cys181 に対する相互作用がほぼ喪失し, Lys223 に対しても化合物 **97** や **98** と比較して小さい. また、化合物 **97**, **98**, **6**, **10** が相互作用を示す Glu138 に対して相互作用を示さないことが明らかとなった.

以上の結果から、化合物 **97-99** の良好な活性には、Lys223 に対するイミダゾロンのカルボニル酸素による水素結合が寄与していると考えられる. また、化合物 **97** と **98** のイミダゾロンは、オキサゾロンとの相互作用が弱い Lys223 と水素結合を形成するため、二重耐性変異が起こっても化合物 **97** と **98** の阻害活性が維持したと考察している. さらに、化合物 **99** は、Tyr181 が Cys に変異したことで、CF<sub>3</sub> 基が周囲のアミノ酸残基からの影響 (例: Gln182 との相互作用や Glu138 との反発等) を受け、通常よりずれた位置で存在する配座が有利となり、Lys223 との相互作用が低下したと思われる.

**Table 9.** Interaction energies between RT and ADAMs **97-99** calculated by the FMO method (kcal mol<sup>-1</sup>)<sup>a</sup>

intracting residues	<b>97</b>			<b>98</b>			<b>99</b>		
	wild	mutant	diff	wild	mutant	diff	wild	mutant	diff
Pro95	-3.83	-4.01	-0.18	-2.46	-3.91	-1.45	-2.86	-3.65	-0.79
Leu100	-5.36	-4.46	0.90	-5.11	-4.32	0.79	-5.16	-4.11	1.05
Lys101	0.67	1.13	0.47	-0.58	0.17	0.75	-3.26	-1.31	1.95
Lys103	-2.38	-2.56	-0.18	-3.39	-2.39	1.00	-5.98	0.44	6.42
Lys104	-0.45	-0.12	0.34	-0.72	-0.09	0.64	-3.73	-1.10	2.63
Val106	-3.97	-3.86	0.10	-3.88	-3.45	0.43	-3.74	-3.65	0.10
Val108	-2.86	-3.11	-0.26	-2.53	-2.78	-0.25	-2.64	-2.39	0.25
Ile180	-3.12	0.63	3.75	-2.50	-2.39	0.11	-1.60	-2.81	-1.21
Tyr181	-4.03	-4.41	-0.38	-4.95	-3.03	1.82	-7.28	-1.15	6.13
Gln182	-0.93	0.26	1.19	-0.34	-1.09	-0.75	-0.24	-3.09	-2.85
Tyr183	0.22	-3.57	-3.79	-0.16	-3.81	-3.66	-0.23	-3.42	-3.19
Asp186	-0.75	2.78	3.53	-1.00	0.22	1.21	-3.01	-1.51	1.50
Tyr188	-8.78	-10.94	-2.16	-9.59	-10.58	-0.99	-9.24	-11.48	-2.24
Val189	-4.68	-1.63	3.05	-3.20	-4.91	-1.71	-1.03	-4.40	-3.37
Lys223	-35.15	-27.23	7.91	-37.03	-28.54	8.49	-34.87	-4.14	30.74
Pro225	-0.81	0.77	1.58	-0.76	0.45	1.22	-0.73	-4.26	-3.54
Phe227	-9.18	-7.14	1.04	-9.35	-7.35	2.00	-9.56	-10.26	-0.70
Trp229	-11.27	-12.50	-1.24	-11.25	-10.59	0.66	-12.02	-12.38	-0.36
Leu234	-2.90	-2.21	0.69	-2.97	-2.16	0.81	-3.12	-2.18	0.95
Tyr318	-2.10	-3.89	-1.80	-1.86	-1.43	0.43	-0.47	-2.32	-1.85
Glu138	-7.21	-11.89	-4.68	-6.23	-5.77	0.46	-0.91	-0.59	0.33
Thr139	-1.19	-3.19	-2.00	-0.78	-2.67	-1.89	0.01	1.12	1.12

<sup>a</sup>Interaction energies calculated at the RI-MP2/6-31G(d) theory level.



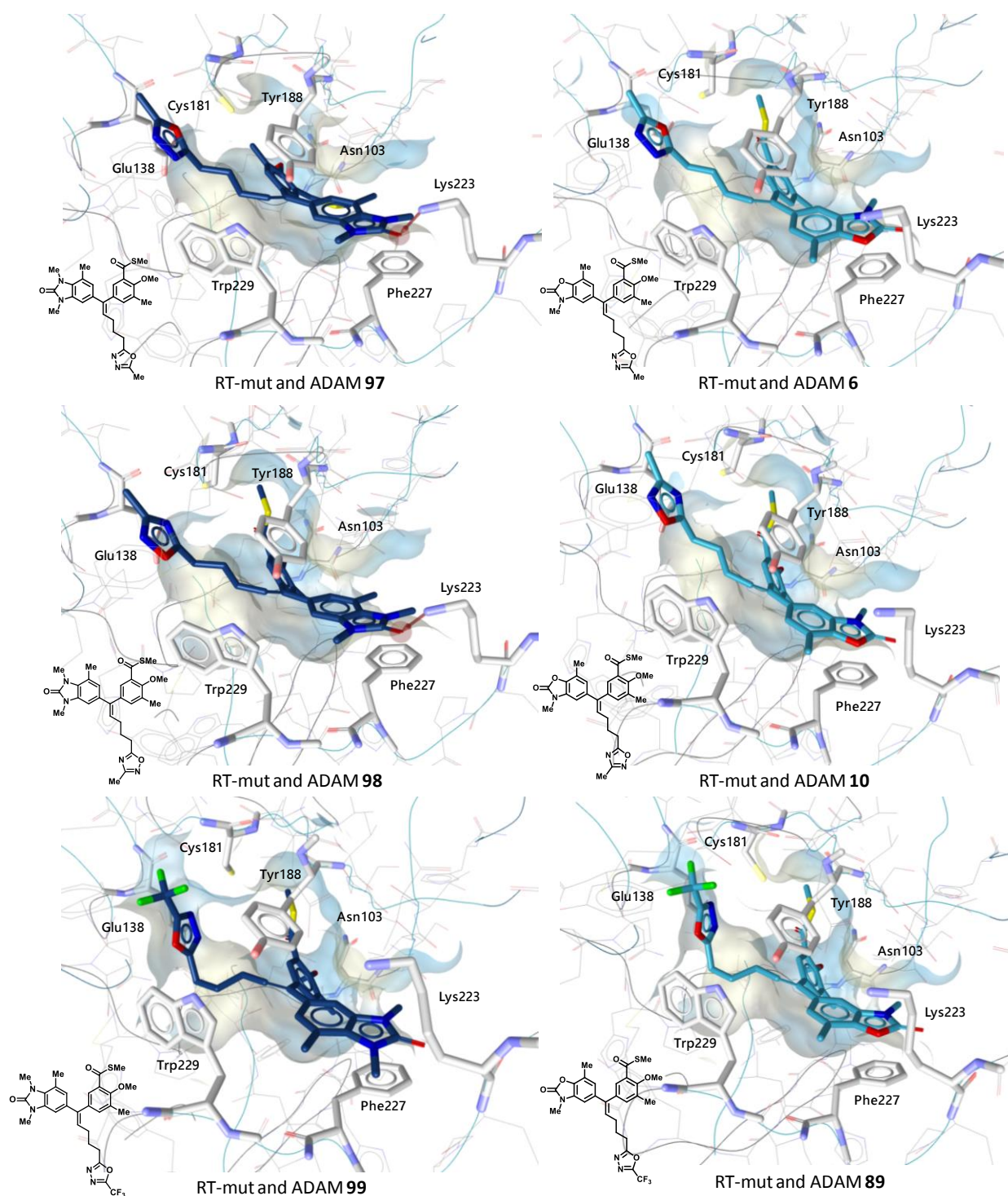
**Figure 20.** Binding models of ligands against RT-wild or RT-mut.

**Table 10.** Interaction energies between RT and ADAMs calculated by the FMO method (kcal mol<sup>-1</sup>)<sup>a</sup>

residues	<b>97</b>	<b>6</b>	diff	<b>98</b>	<b>10</b>	diff	<b>99</b>	<b>89</b>	diff
Pro95	-4.01	-3.91	0.11	-3.91	-3.96	-0.06	-3.65	-3.61	0.04
Leu100	-4.46	-4.08	0.39	-4.32	-3.90	0.52	-4.11	-4.56	-0.45
Lys101	1.13	0.60	-0.53	0.17	0.17	-0.01	-1.31	-0.80	0.51
Lys103	-2.56	0.32	2.89	-2.39	0.28	2.67	0.44	0.34	-0.10
Lys104	-0.12	0.15	0.26	-0.09	-0.05	0.03	-1.10	-0.59	0.51
Val106	-3.86	-3.86	0.01	-3.45	-3.85	-0.40	-3.65	-3.95	-0.31
Val108	-3.11	-3.94	-0.83	-2.78	-3.87	-1.10	-2.39	-3.86	-1.47
Ile180	0.63	-1.84	-2.48	-2.39	-2.39	-0.01	-2.81	-3.09	-0.29
Tyr181	-4.41	-4.42	-0.02	-3.03	-3.32	-0.28	-1.15	-2.66	-1.52
Gln182	0.26	0.59	0.33	-1.09	-0.87	0.23	-3.09	-2.95	0.14
Tyr183	-3.57	-2.26	1.31	-3.81	-3.83	-0.02	-3.42	-3.57	-0.15
Asp186	2.78	0.72	-2.06	0.22	-0.48	-0.70	-1.51	-0.91	0.60
Tyr188	-10.94	-9.28	1.66	-10.58	-10.27	0.30	-11.48	-10.89	0.59
Val189	-1.63	-5.48	-3.85	-4.91	-4.92	-0.01	-4.40	-4.16	0.24
Lys223	-27.23	-9.29	17.94	-28.54	-8.07	20.46	-4.14	-8.21	-4.08
Pro225	0.77	-1.12	-1.89	0.45	-1.19	-1.64	-4.26	-1.32	2.94
Phe227	-7.14	-9.42	-1.28	-7.35	-9.46	-2.11	-10.26	-9.56	0.70
Trp229	-12.50	-14.56	-2.05	-10.59	-13.26	-2.67	-12.38	-11.58	0.81
Leu234	-2.21	-2.39	-0.18	-2.16	-2.31	-0.15	-2.18	-2.48	-0.30
Tyr318	-3.89	-1.85	2.04	-1.43	-1.82	-0.39	-2.32	-2.27	0.05
Glu138	-11.89	-7.85	4.01	-5.77	-4.56	1.20	-0.59	-0.64	-0.06
Thr139	-3.19	-3.15	0.04	-2.67	-1.26	1.41	1.12	0.87	-0.26

<sup>a</sup>Interaction energies calculated at the RI-MP2/6-31G(d) theory level.





**Figure 21.** Binding models of ligands against RT-mut.

## 結論

ADAM 誘導体におけるメチルエステル等価体の系統的評価と、FMO 計算による NNRTI-逆転写酵素複合体の分子間相互作用の解析によって、ADAM 類の特性とファーマコフォア情報を明確にすることができた。

NNRTI 結合部位のファーマコフォア情報に基づいて、Glu138 や Lys223 との極性相互作用もしくは Phe227 や Trp229 との分散相互作用の増強を目的とした新規誘導体 38 種類を合成し、構造活性相関が明らかとなった。

トリフルオロメチル基置換オキサジアゾールを導入した誘導体は、二重耐性変異に対して有効ではなかったが、細胞毒性の大幅な軽減をもたらした。相互作用解析により、トリフルオロメチル基は Glu138 との相互作用ではなく、変異アミノ酸である Lys103 との静電相互作用、Tyr181 との分散相互作用が増強されたことが示唆された。イミダゾロン環を有する誘導体は、二重耐性変異を有する逆転写酵素に対しても阻害活性を示した。生物活性と相互作用解析の結果から、イミダゾロンは Lys223 と水素結合を形成していることが推測され、Lys223 が耐性変異における活性低下を回避できるアミノ酸残基であることが示唆された。チアゾロン誘導体もしくは側鎖にイオウ原子を導入した誘導体のほとんどは、大幅な活性向上を達成することができなかったが、本論文で合成した誘導体の中で、最も良好な EC<sub>50</sub> 値（CEM-SS 細胞）を示す化合物が見出された。

FMO 法は、アロステリック部位の解析においても有益な相互作用情報を与えたが、酵素の動的変化を解析できる分子動力学法との併用によって、アロステリック効果を考慮した精度の高い情報が得られるものと思われる。

以上、FMO 計算に基づいたファーマコフォア情報から分子設計を行うことによって、二重耐性変異に有効な化合物を見出すことに成功した。

## 謝辞

本研究に際し、適確なるご指導とご鞭撻を賜りました城西大学大学院薬学研究科医薬品化学講座 教授 坂本 武史 先生に心より深く感謝いたします。時に応じて、親身に厳しくご指導いただいたこと、やさしく励ましてくださいましたことを含め、日々の研究だけでなく辛抱強く多くのご指導をしてくださった先生の人となりは、私の目標です。

本研究の遂行にあたり、終始貴重なご助言を賜りました城西大学大学院薬学研究科生物有機化学講座 教授 杉田 義昭 先生、薬品作用学講座 教授 岡崎 真理 先生、並びに臨床薬理学講座 教授 荻原 政彦 先生に深謝の意を表します。

本論文作成、学位論文審査にあたり、ご教授とご校閲を賜りました城西大学大学院薬学研究科生化学講座 教授 荒田 洋一郎 先生、有機薬化学講座 教授 山ノ井 孝 先生、衛生化学講座 教授 工藤 なをみ 先生に感謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり、城西大学薬学部薬学科医薬品化学研究室 助教 高山 淳 先生、助手 玄美燕 先生、医薬品化学研究室内の皆様には、多くのご助言と有機合成実験のご協力をいただきました。深く感謝いたします。また、MS スペクトル、元素分析の測定を行ってくださいました城西大学中央機器センターの皆様には感謝申し上げます。

本研究の生物活性の測定をしていただいた Purdue 大学医薬品化学・分子薬理学研究科 教授 Mark S. Cushman 先生、Rega Institute for Medical Research Christophe Phannecouque 博士、ImQuest BioSciences Robert W. Buckheit, Jr. 博士と Tracy L. Hartman 博士に感謝の意を表します。また、論文作成にあたり多くのご助言をいただきましたことに重ねて御礼申し上げます。

本研究の理論計算を実行するにあたり、貴重なご助言と暖かいお言葉をかけてくださいました立教大学理学部化学科理論創薬・分子設計研究室 教授 常盤 広明 先生と研究室の皆様、城西大学理学部化学科情報科学研究室 教授 寺前 裕之 先生、京都大学福井謙一記念研究センター 北浦 和夫 博士、京セラ株式会社基礎技術研究部 中田 浩弥 博士、並びに産業技術総合研究所機能材料コンピュテーショナルデザイン研究センター Dmitri G. Fedorov 博士に厚く御礼申し上げます。本研究の理論計算の一部は、自然科学研究機構 計算科学研究センターの利用により行ったものです。また、長井記念奨励事業により支援をいただきました。研究を進めるにあたり、ご支援をいただきながら、ここにお名前を記すことが出来なかった多くの方々に心より感謝申し上げます。

最後に、博士課程への進学を承諾し、暖かく応援してくれた両親と兄弟達に心より感謝しています。研究を通して多くの面白い方々に出会い、学び、貴重な経験をさせていただきました。

## 実験の部

### アッセイ

**HIV-1 逆転写酵素アッセイ** ( $[^{32}\text{P}]\text{GTP}$ )<sup>32, 54</sup>. 逆転写酵素活性の阻害は, 25 mM Tris-HCl, 75 mM KCl, 8 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2 mM DTT, 10  $\mu\text{M}$  dGTP, 0.01 rC:dG template, 10  $\mu\text{M}$  Ci  $[^{32}\text{P}]\text{-}\alpha\text{-dGTP}$  (800 Ci/mmol), 試験化合物を含む 100  $\mu\text{L}$  反応混合液 (microtiter プレート) でアッセイした. 超音波処理されたサケ精子の DNA と 10% TCA 加え, 37 °C で 30 分間逆転写酵素反応を進行させた. 逆転写酵素は組換えタンパク質を用い, 0.4 から 0.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲の濃度で使用した. 酵素反応の終了後, DNA をガラス繊維フィルターで採取し, 冷却した 10% TCA で 2 回洗浄し, 液体シンチレーション計数機で測定した.

**HIV-1 逆転写酵素アッセイ (PicoGreen)**<sup>58, 59</sup>. 約 350 塩基対の poly( $\gamma\text{A}$ )テンプレートと oligo(dT)16 プライマーを 1 : 1.2 のモル比で室温下 60 分間アニールした. 20  $\mu\text{L}$  の重合バッファ (60 mM Tris-HCl, 60 mM KCl, 8 mM  $\text{MgCl}_2$ , 13 mM DTT, 100  $\mu\text{M}$  dTTP, pH 8.1) が入っている 96 ウェルプレートに, 調製した RNA/DNA 52 ng を加え, さらに, 酵素反应用緩衝液 (50 mM Tris-HCl, 20% グリセロール, 2 mM DTT, pH 7.6) で適切な濃度に希釈された RT 酵素溶液 5  $\mu\text{L}$  を加えた. 25 °C で 40 分間培養し, EDTA 15 mM で反応を止めた. ヘテロ二本鎖は PicoGreen を添加することによって検出した. 分光蛍光計 (Safire2, Tecan) を用いて, 490 nm の励起波長と 523 nm の蛍光からシグナルを読み込んだ. 逆転写酵素に対する試験化合物の活性を試験するために, 逆転写酵素溶液を加える前に DMSO に溶かした試験化合物 1  $\mu\text{M}$  を追加した.

**細胞内抗 HIV-1 アッセイ**<sup>55-57</sup>. CEM-SS 細胞におけるウイルス誘導細胞変性効果の抑制と HIV 増殖下の細胞生存率は XTT テトラジウム染色によって測定した. CEM-SS 細胞 ( $2.5 \times 10^3$  cells / well) は, 10% FBS, 2 mM l-glutamine, 100 U/mL ペニシリン, 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ストレプトマイシンを添加した RPMI 培地 (96 ウェル U-bottomed tissue culture プレート) に播種した. 希釈した試験化合物と HIV-1<sub>RF</sub> をプレートに加え, 37 °C, 5%  $\text{CO}_2$  存在下 6 日間培養し, XTT 染色によって細胞生存率を測定した. 細胞培養プレートの吸光度は, Softmax Pro 4.6 software を用いて 450 nm から 650 nm の分光測定によって決定した. 同様に, HIV-1<sub>IIIB</sub> と HIV-1<sub>RES056</sub> は MT-4 細胞を用いて MTT アッセイにより行われた.

### 化合物合成

試薬及び溶媒は市販品を精製することなく使用し, 特に記載しない限り, 単離した化合物の収率を記載した. カラムクロマトグラフィーによる精製, 分離にはシリカゲル (mesh 40-50  $\mu\text{m}$ ) を用いた.  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは 270 MHz もしくは 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは 68 MHz もしくは 100 MHz,  $^{19}\text{F}$  NMR スペクトルは 376 MHz で測定した. 重クロロホルム溶媒の場合はテトラメチルシラン, 重メタノール溶媒の場合はメタノール, 重ジメチルスルホキシド溶媒の場合はジメチルスルホキシドを内部標



準として測定し、ppm単位で記載した。重量スペクトルは、液体クロマトグラフ質量分析装置 (4000QTRAP) を用いて、EI, FAB, もしくはCIで測定した。元素分析は、有機化合物構造解析システム (CHNコーダーMT-6) を用い、融点は微量融点測定装置を用いて測定した。アッセイを実施した全ての試験化合物は、HPLC (254 nmのUV) によって96%以上の純度であることを確認した。

Sonogashira カップリングの原料である *S*-methyl 5-iodo-2-methoxy-3-methylthiobenzoate (**43**)<sup>36</sup> と 2-methyl-5-pent-4-ynyl-1,3,4-oxadiazole (**50**)<sup>36</sup> は、文献既知の方法に従って合成した。Stille カップリングの原料となる 5-iodo-3,7-dimethyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (**46**)<sup>48</sup> と 5-iodo-3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazole (**47**)<sup>47</sup> は、文献既知の方法に従って合成し、3-iodobenzonitrile (**31**), 4-iodobenzonitrile (**32**) は市販の試薬を用いた。5-Iodo-2-methoxy-3-methylbenzoic acid (**80**)<sup>36</sup>, *S*-methyl 2-methoxy-3-methyl-5-[(1*E*)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(tributylstannanyl)pent-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (**106**)<sup>36</sup>, 5-pent-4-ynyl-1*H*-tetrazole (**108**)<sup>36</sup>, 6-(trimethylsilyl)hex-5-ynenitrile (**110**)<sup>70</sup> は、文献既知の方法に従って合成した。

## 第 1 章

**5-Iodo-*N*,2-dimethoxy-3-methylbenzamide (81).** 3-Methylsalicylic acid (**80**) (1.84 g, 6.30 mmol), HCl · H<sub>2</sub>NOMe (74 mg, 8.90 mmol), DMAP (180 mg, 1.47 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.65 mL, 11.9 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (38 mL) に EDCI (1.70 g, 8.87 mmol) を加え、室温で 18 時間撹拌した。次いで、EtOAc (75 mL) で抽出し、有機層を 5% HCl (100 mL x 2), sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (100 mL x 2), 飽和食塩水 (100 mL x 2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧留去後、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 3 : 1) で精製し、化合物 **81** (1.18 g, 58%) を得た。無色結晶。mp 126-128 °C (EtOAc-hexane). <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.1, 155.5, 142.6, 136.8, 133.7, 126.2, 87.7, 63.9, 61.2, 15.4; EIMS *m/z* (rel intensity) 321 (6.1, M<sup>+</sup>), 275 (100), 260 (7.3), 148 (5.7), 77 (5.0); Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>3</sub>: C, 37.40; H, 3.77; N, 4.36; found: C, 37.43; H, 3.74; N, 4.37.

**5-Iodo-*N*,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (44).** *N*-メトキシアミド **81** (1.00 g, 3.11 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (27 mL) に、bis(diethylamino)sulfur trifluoride (0.82 mL, 6.20 mmol) をアルゴン下、0 °C で滴下し、1 時間撹拌した。次いで室温で 1.5 時間撹拌した後、sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) を加え、EtOAc (50 mL) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧留去後、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane=3 : 50) で精製し、化合物 **44** (641 mg, 64%) を得た。黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0, 148.2 (d, *J*<sub>CF</sub> = 324.7 Hz), 142.6, 135.9 (d, *J*<sub>CCCCF</sub> = 4.6 Hz), 135.1, 122.2 (d, *J*<sub>CCF</sub> = 27.1 Hz), 86.8, 63.2 (d, *J*<sub>CONCF</sub> = 1.6 Hz), 60.9 (d, *J*<sub>COCCCCF</sub> = 1.6 Hz), 15.3; EIMS *m/z* (rel intensity) 323 (M<sup>+</sup>, 45), 277 (100), 150 (93); HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FINO<sub>2</sub> calcd 322.9819 (M<sup>+</sup>), found 322.9805.

**5-Iodo-*N*,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Chloride (45).** *N*-メトキシアミド **81** (880 mg,

2.74 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  溶液 (20 mL) に, carbon tetrachloride (3.18 mL, 32.9 mmol) と  $\text{PPh}_3$  (2.16 g, 8.22 mmol) を加え, 室温で 30 分攪拌後, 3 時間加熱環流した. 溶媒を減圧留去した後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} : \text{hexane} = 1 : 9$ ) で精製し, 化合物 **45** (923 mg, 99%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.99 (d,  $J = 9.5$  Hz, 3H), 3.68 (d,  $J = 9.5$  Hz, 3H), 2.16 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.5, 141.8, 136.8, 134.6, 132.9, 129.0, 86.7, 63.2, 61.3, 16.0; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 339 ( $\text{M}^+$ , 43), 341 ( $\text{M}^+ + 2$ , 14), 304 (98), 273 (100), 258 (26); HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClINO}_2$  calcd 338.9766 ( $\text{M}^+$ ), found 338.9496.

**3-Methyl-5-(pent-4-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazole (51).** CDI (723 mg, 4.46 mmol) と 5-hexynoic acid (**82**) (50 mg, 4.50 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  混合溶液 (7 mL) に acetamide oxime (330 mg, 4.46 mmol) を室温下 30 分間かけて滴下し, 5.5 時間攪拌した. 次いで, DBU (0.73 mL, 4.91 mmol) を加えて,  $60^\circ\text{C}$  で 16 時間攪拌した. 反応溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL x 2) で抽出後, 有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL), 1 M HCl (30 mL), sat. aq  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL), 飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した. 溶媒を減圧留去した後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{pentane} = 3 : 20$ ) で精製し, 化合物 **51** (600 mg, 90%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (dt,  $J = 7.3, 5.6$  Hz, 2H), 1.99 (quint,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.03 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.8, 167.0, 82.4, 69.7, 25.1, 25.0, 17.7, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 150 ( $\text{M}^+$ , 0.5), 149 (1.7), 121 (14), 98 (100), 94 (28), 67 (25).

**Pent-4-yn-1-yl 4-Methylbenzenesulfonate (84).** 4-Pentyn-1-ol (**83**) (1.00 g, 11.9 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (50 mL) に, *p*-toluenesulfonyl chloride (4.08 g, 21.4 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.79 mL, 27.4 mmol), DMAP (130 mg, 1.19 mmol) を加えて, 室温で 3 時間攪拌した. 反応終了を確認し, 5% aq HCl (50 mL) を加え,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL x 2) で抽出, 有機層を飽和食塩水で洗浄後,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した. 溶媒を減圧留去した後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} : \text{hexane} = 3 : 20$ ) で精製し, 化合物 **84** (2.64 g, 93%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.14 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (dt,  $J = 6.5, 2.8$  Hz, 2H), 1.90 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 1.85 (quint,  $J = 6.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.7, 132.7, 129.7, 127.7, 82.0, 69.3, 68.6, 27.5, 21.5, 14.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 238 ( $\text{M}^+$ , 0.9), 174 (21), 155 (46), 91 (100), 66 (50), 65 (30); HRMS (EI) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$  calcd 238.0664 ( $\text{M}^+$ ), found 238.0667.

**3-(Pent-4-yn-1-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (52).** NaH (60 wt% dispersion in mineral oil, 200 mg, 15.2 mmol), tetra-*n*-butylammonium bromide (80 mg, 0.760 mmol), 1,3-oxazolidin-2-one (220 mg, 2.53 mmol) を含む THF 混合溶液 (15 mL) に, *p*-toluenesulfonate (**84**) (200 mg, 0.840 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で 30 分間かけて滴下し, 次いで室温で 18 時間攪拌した. 反応終了後,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL x 2) で抽出し, 有機層を飽和食塩水で洗浄後,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した. 溶媒を減圧留去した後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} : \text{hexane} = 1 : 1$ , 次いで  $\text{MeOH} : \text{EtOAc} = 1 : 9$ ) で精製し, 化合物 **52** (110 mg, 85%) を得た. 黄色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.34 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.60 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.38 (t,  $J = 7.2$  Hz,

2H), 2.27 (dt,  $J = 7.2, 2.8$  Hz, 2H), 2.00 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 1.81 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  82.8, 69.0, 61.6, 44.7, 43.2, 26.1, 15.8, 14.1; FABMS  $m/z$  154 ( $\text{MH}^+$ ); HRMS (FAB) for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2$  calcd 154.0868 ( $\text{MH}^+$ ), found 154.0865.

#### Sonogashira Coupling (一般操作法).

アルキン (1.2 当量), ヨウ化アリール (1.0 当量),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 当量) を含む THF 混合溶液 (5~15 mL) を  $0^\circ\text{C}$  で 10 分間アルゴン気流で脱気した. 次いで,  $\text{CuI}$  (0.10 当量) と  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.10 当量) を反応溶液に加え, アルゴン下室温で攪拌した. 反応終了後, 溶媒を減圧留去し,  $\text{EtOAc}$  で希釈した反応溶液をシリカゲルに付した. 再度, 溶媒を減圧留去し, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-yn-1-yl]benzenecarbothioate (53).** アルキン **51** (303 mg, 2.02 mmol), ヨウ化アリール **43** (500 mg, 1.55 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.29 mL, 2.79 mmol),  $\text{CuI}$  (59 mg, 0.310 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (32 mg, 0.047 mmol), THF (5 mL) を用い, Sonogashira Coupling の一般操作法に従った. 6 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}$  : hexane = 1 : 2) で精製し, 化合物 **53** (433 mg, 81%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 2917, 2851, 1676, 1585, 1467, 1246  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.58 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.56 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  191.6, 178.8, 166.9, 155.9, 137.7, 132.6, 131.6, 130.1, 118.9, 88.1, 80.5, 61.7, 25.3, 25.2, 18.7, 15.8, 12.4, 11.4; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 344 ( $\text{M}^+$ , 5.3), 297 (100), 262 (3.7), 240 (3.5), 128 (4.8); HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  calcd 344.1195 ( $\text{M}^+$ ), found 347.1198.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pent-1-yn-1-yl]benzenecarbothioate (54).** アルキン **52** (143 mg, 0.931 mmol), ヨウ化アリール **43** (250 mg, 0.776 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.2 mL, 3.51 mmol),  $\text{CuI}$  (177 mg, 0.931 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (54 mg, 0.078 mmol), THF (5 mL) を用い, Sonogashira Coupling の一般操作法に従った. 5 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}$  : hexane = 5 : 1) で精製し, 化合物 **54** (172 mg, 64%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 1748, 1674, 1643, 1476, 1422, 1248  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.30 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.45 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.84 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.7, 158.5, 155.9, 137.7, 132.7, 131.7, 130.0, 119.1, 88.7, 79.9, 61.7, 61.7, 44.8, 43.5, 26.3, 16.8, 15.8, 12.4; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 347 ( $\text{M}^+$ , 1.1), 300 (100), 299 (29), 277 (6.1), 199 (6.6); HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$  calcd 347.1191 ( $\text{M}^+$ ), found 347.1200.

**N,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-yn-1-yl]benzenecarboximidoyl Fluoride (55).** アルキン **50** (320 mg, 2.10 mmol), ヨウ化アリール **44** (560 mg, 1.75 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.50 mL, 3.50 mmol),  $\text{CuI}$  (40 mg, 0.180 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (120 mg, 0.175 mmol), THF (15 mL) を用い,

Sonogashira Coupling の一般操作法に従った。20 時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し、化合物 **55** (468 mg, 78%) を得た。黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.00 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (quint,  $J$  = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.1, 163.5, 156.5, 148.8 (d,  $J_{CF}$  = 324.5 Hz), 136.7, 132.6, 130.5 (d,  $J_{CCCF}$  = 4.5 Hz), 120.1 (d,  $J_{CCF}$  = 27.9 Hz), 119.1, 88.3, 80.2, 63.1 (d,  $J_{COCCCF}$  = 2.2 Hz), 60.9 (d,  $J_{CONCF}$  = 2.2 Hz), 25.2, 24.3, 18.7, 15.8, 10.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 345 ( $M^+$ , 38), 248 (34), 197 (21), 98 (100); HRMS (EI) for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calcd 345.1488 ( $M^+$ ), found 345.1493.

***N*,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-yn-1-yl]benzenecarboximidoyl Fluoride (56)**. アルキン **51** (459 mg, 3.06 mmol), ヨウ化アリール **44** (823 mg, 2.55 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.71 mL, 5.10 mmol), CuI (49 mg, 0.260 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (179 mg, 0.255 mmol), THF (12 mL) を用い、Sonogashira Coupling の一般操作法に従った。20 時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 6) で精製し、化合物 **56** (760 mg, 86%) を得た。無色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (quint,  $J$  = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.9, 167.1, 156.7, 149.1 (d,  $J_{CF}$  = 323.0 Hz), 137.0, 132.8, 130.8 (d,  $J_{CCCF}$  = 4.4 Hz), 120.4 (d,  $J_{CCF}$  = 29.0), 111.2, 88.1, 80.5, 63.2, 61.0, 25.4, 25.3, 18.7, 15.9, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 345 ( $M^+$ , 60), 248 (83), 197 (81), 153 (36), 98 (100); HRMS (EI) for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calcd 345.1489 ( $M^+$ ), found 345.1474.

***N*,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pent-1-yn-1-yl]benzenecarboximidoyl Fluoride (57)**. アルキン **52** (149 mg, 0.972 mmol), ヨウ化アリール **44** (262 mg, 0.810 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.22 mL, 1.60 mmol), CuI (15 mg, 0.081 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (57 mg, 0.081 mmol), THF (6 mL) を用い、Sonogashira Coupling の一般操作法に従った。20 時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し、化合物 **57** (760 mg, 86%) を得た。黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 4.35 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.42 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.87 (quint,  $J$  = 7.1 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.3, 156.4, 148.8 (d,  $J_{CF}$  = 324.8 Hz), 136.8, 132.7, 130.5 (d,  $J_{CCCF}$  = 4.5 Hz), 120.2 (d,  $J_{CCF}$  = 28.0 Hz), 119.2, 88.6, 79.8, 63.1 (d,  $J_{CONCF}$  = 2.0 Hz), 61.7, 60.9 (d,  $J_{COCCCF}$  = 2.0 Hz), 44.8, 43.5, 26.4, 16.9, 15.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 348 ( $M^+$ , 37), 297 (36), 28.5 (29), 230 (34), 230 (34), 210 (89), 100 (80), 56 (100); HRMS (EI) for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> calcd 348.1485 ( $M^+$ ), found 348.1486.

***N*,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-yn-1-yl]benzenecarboximidoyl Chloride (58)**. アルキン **50** (160 mg, 1.07 mmol), ヨウ化アリール **45** (303 mg, 0.892 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.23 mL, 1.80 mmol), CuI (20 mg, 0.089 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (60 mg, 0.089 mmol), THF (7 mL) を用い、Sonogashira Coupling の一般操作法に従った。20 時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し、化合物 **58** (320 mg, 99%) を得た。黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

7.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.54 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.1, 163.5, 156.0, 136.1, 133.6, 132.1, 131.5, 127.1, 118.9, 88.1, 80.4, 63.0, 61.3, 25.3, 24.3, 18.8, 16.1, 11.0; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 361 ( $\text{M}^+$ , 42), 363 ( $\text{M}^+ + 2$ , 15), 294 (26), 266 (12), 264 (29), 197 (37), 98 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$  calcd 361.1193 ( $\text{M}^+$ ), found 361.1198,  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}^{37}\text{ClN}_3\text{O}_3$  calcd 363.1164 ( $\text{M}^+ + 2$ ), found 361.1176.

***N*,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-yn-1-yl]benzenecarboximidoyl Chloride (59).** アルキン **51** (360 mg, 2.40 mmol), ヨウ化アリール **45** (679 mg, 2.00 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.56 mL, 6.00 mmol),  $\text{CuI}$  (38 mg, 0.200 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (140 mg, 0.200 mmol), THF (12 mL) を用い, Sonogashira Coupling の一般操作法に従った. 20 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} : \text{hexane} = 1 : 6$ ) で精製し, 化合物 **59** (720 mg, 100%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.55 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.9, 167.0, 156.2, 136.3, 133.8, 132.3, 131.7, 127.2, 119.0, 88.0, 80.6, 63.1, 61.3, 25.4, 25.3, 18.7, 16.0, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 361 ( $\text{M}^+$ , 29), 363 ( $\text{M}^+ + 2$ , 10), 294 (34), 264 (37), 197 (85), 184 (43), 98 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$  calcd 361.1193 ( $\text{M}^+$ ), found 361.1170,  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}^{37}\text{ClN}_3\text{O}_3$  calcd 363.1164 ( $\text{M}^+ + 2$ ), found 363.1136.

***N*,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pent-1-yn-1-yl]benzenecarboximidoyl Chloride (60).** アルキン **52** (150 mg, 0.980 mmol), ヨウ化アリール **45** (227 mg, 0.817 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.22 mL, 1.60 mmol),  $\text{CuI}$  (15 mg, 0.082 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (45 mg, 0.082 mmol), THF (6 mL) を用い, Sonogashira Coupling の一般操作法に従った. 20 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} : \text{hexane} = 1 : 1$ ) で精製し, 化合物 **60** (211 mg, 72%) を得た. 黄色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.32 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.47 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.86 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.2, 155.9, 136.0, 133.5, 132.1, 131.3, 127.0, 118.8, 88.3, 79.7, 62.8, 61.4, 61.0, 44.5, 43.3, 26.1, 16.6, 15.8; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 364 ( $\text{M}^+$ , 20), 366 ( $\text{M}^+ + 2$ , 6.7), 297 (32), 279 (12), 277 (36), 210 (100), 197 (21), 184 (17), 100 (43); HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$  calcd 364.1190 ( $\text{M}^+$ ), found 364.1176,  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_4$  calcd 366.1160 ( $\text{M}^+ + 2$ ), found 366.1156.

***tert*-Butyl 6-{4-Methoxy-3-methyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]phenyl}hex-5-ynoate (70).** アルキン **69** (2.00 g, 11.9 mmol), ヨウ化アリール **43** (3.20 g, 11.9 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.77 mL, 19.9 mmol),  $\text{CuI}$  (227 mg, 1.19 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (697 mg, 0.993 mmol), THF (65 mL) を用い, Sonogashira Coupling の一般操作法に従った. 16 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} : \text{hexane} = 1 : 19$ ) で精製し, 化合物 **70** (3.28 g, 91%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H),

7.36 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.49-2.37 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 1.87 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.46 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.3, 172.0, 155.5, 137.4, 132.3, 131.4, 129.8, 119.1, 89.1, 80.0, 79.7, 61.6, 34.2, 27.9, 23.9, 18.7, 15.8, 12.3; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 362 ( $\text{M}^+$ , 2.2), 315 (21), 306 (18), 259 (100), 128 (10); HRMS (EI) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$  calcd 362.1551 ( $\text{M}^+$ ), found 362.1563.

#### Hydrostannation (一般操作法).

アルキン (1.0 当量) と  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.10 当量) の無水 THF 溶液に,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1.5 当量) をアルゴン下  $0^\circ\text{C}$  で滴下し, 室温で攪拌した. 反応終了後, 溶媒を減圧留去し,  $\text{EtOAc}$  (50 mL) で希釈した反応溶液をシリカゲルに付した. 再度, 溶媒を減圧留去し, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(1E)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(tributylstannanyl)pent-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (61).** アルキン **53** (412 mg, 1.20 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (41 mg, 0.036 mmol),  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.48 mL, 1.79 mmol), THF (6 mL) を用い, Hydrostannation の一般操作法に従った. 2 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} : \text{hexane} = 1 : 7$ ) で精製し, 化合物 **61** (576 mg, 76%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 2920, 2850, 1679, 1583, 1465  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.12 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.76 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.89 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.49-1.41 (m, 6H), 1.32-1.23 (m, 6H), 0.911-0.841 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  192.0, 179.1, 166.7, 153.6, 145.8, 140.3, 140.0, 133.2, 131.9, 131.1, 125.0, 61.5, 29.0, 28.8, 27.1, 26.1, 25.6, 15.9, 13.5, 12.2, 11.3, 9.78; FABMS  $m/z$  636 ( $\text{MH}^+$ ).

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(1E)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1-(tributylstannanyl)pent-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (62).** アルキン **54** (170 mg, 0.489 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (56 mg, 0.049 mmol),  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.19 mL, 0.734 mmol), THF (5 mL) を用い, Hydrostannation の一般操作法に従った. 5 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} : \text{hexane} = 1 : 2$ ) で精製し, 化合物 **62** (212 mg, 68%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 1759, 1678, 1645, 1242  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.75 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.21 (t,  $J = 7.9$  Hz), 3.80 (s, 3H), 3.42 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.59 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.46-1.38 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 6H), 0.88-0.82 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.4, 158.4, 153.8, 145.3, 140.8, 140.3, 133.5, 132.2, 131.2, 125.1, 61.7, 61.6, 44.4, 43.8, 28.9, 27.5, 27.2, 27.1, 16.1, 13.7, 12.4, 9.93; FABMS  $m/z$  640 ( $\text{MH}^+$ ).

**N,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[(1E)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(tributylstannanyl)pent-1-en-1-yl]benzenecarboximidoyl Fluoride (63).** アルキン **55** (470 mg, 1.35 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (160 mg, 0.135 mmol),  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.54 mL, 2.00 mmol), THF (15 mL) を用い, Hydrostannation の一般操作法に従った. 23 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} : \text{hexane} = 1 : 2$ ) で精製し, 化合物 **63** (692 mg,

81%) を得た。黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.83 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.52-1.37 (m, 6H), 1.33-1.19 (m, 6H), 0.89-0.83 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 163.3, 154.3, 149.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 324.0 Hz), 145.6, 140.5, 140.2, 132.4, 132.1, 125.4 (d, *J*<sub>CCCF</sub> = 4.5 Hz), 119.6 (d, *J*<sub>CCF</sub> = 20.6 Hz), 63.1 (d, *J*<sub>CONCF</sub> = 2.2 Hz), 60.9 (d, *J*<sub>COCCCF</sub> = 2.2 Hz), 29.3, 29.0, 27.3, 26.4, 24.8, 16.2, 13.7, 10.9, 10.0; EIMS *m/z* (rel intensity) 637 (M<sup>+</sup>, 0.03), 580 (100), 578 (76), 98 (45).

***N*,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[(1*E*)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(tributylstannanyl)pent-1-en-1-yl]-benzenecarboximidoyl Fluoride (64).** アルキン **56** (744 mg, 2.15 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (249 mg, 0.215 mmol), Bu<sub>3</sub>SnH (0.86 mL, 3.20 mmol), THF (12 mL) を用い, Hydrostannation の一般操作法に従った。20 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 9) で精製し, 化合物 **64** (1.05 g, 77%) を得た。無色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.87 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.48-1.37 (m, 6H), 1.35-1.19 (m, 6H), 0.95-0.83 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.1, 166.7, 154.3, 149.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 323.7 Hz), 145.8, 140.3, 140.2, 132.3, 132.0, 125.4 (d, *J*<sub>CCCF</sub> = 4.5 Hz), 119.7 (d, *J*<sub>CCF</sub> = 27.4 Hz), 63.2 (d, *J*<sub>CONCF</sub> = 1.7 Hz), 60.9 (d, *J*<sub>COCCCF</sub> = 1.7 Hz), 29.2, 29.0, 27.3, 26.4, 25.9, 16.2, 13.7, 11.5.

***N*,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[(1*E*)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1-(tributylstannanyl)pent-1-en-1-yl]benzenecarboximidoyl Fluoride (65).** アルキン **57** (200 mg, 0.556 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (66 mg, 0.057 mmol), Bu<sub>3</sub>SnH (0.24 mL, 0.830 mmol), THF (5 mL) を用い, Hydrostannation の一般操作法に従った。20 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し, 化合物 **65** (247 mg, 68%) を得た。黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.61 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.48-1.37 (m, 6H), 1.33-1.19 (m, 6H), 0.89-0.83 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.1, 154.2, 149.5 (d, *J*<sub>CF</sub> = 324.5 Hz), 145.0, 140.6, 140.2, 132.4, 132.0, 125.3 (d, *J*<sub>CCCF</sub> = 4.5 Hz), 119.5 (d, *J*<sub>CCF</sub> = 27.4 Hz), 62.9 (d, *J*<sub>CONCF</sub> = 1.8 Hz), 61.5, 60.8 (d, *J*<sub>COCCCF</sub> = 1.8 Hz), 44.3, 43.7, 28.7, 27.4, 27.2, 16.0, 13.6, 9.9; FABMS *m/z* 641 (MH<sup>+</sup>).

***N*,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[(1*E*)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(tributylstannanyl)pent-1-en-1-yl]-benzenecarboximidoyl Chloride (66).** アルキン **58** (370 mg, 1.01 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (120 mg, 0.101 mmol), Bu<sub>3</sub>SnH (0.40 mL, 1.40 mmol), THF (6 mL) を用い, Hydrostannation の一般操作法に従った。18 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **66** (530 mg, 80%) を得た。黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.84 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.48-1.37 (m, 6H), 1.32-1.19 (m, 6H), 0.89-0.82 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (68

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.5, 163.1, 153.5, 145.5, 140.3, 139.9, 134.0, 131.4, 131.3, 126.5, 126.4, 62.7, 61.1, 29.2, 28.9, 27.2, 26.3, 24.6, 16.2, 13.6, 10.8, 9.9; FABMS  $m/z$  654 (MH<sup>+</sup>).

***N*,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[(1*E*)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(tributylstannanyl)pent-1-en-1-yl]-benzenecarboximidoyl Chloride (67).** アルキン **59** (737 mg, 2.04 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (235 mg, 0.204 mmol), Bu<sub>3</sub>SnH (0.81 mL, 3.10 mmol), THF (10 mL) を用い, Hydrostannation の一般操作法に従った. 20 時間撹拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 9) で精製し, 化合物 **67** (934 mg, 70%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.82 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 5.73 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.78 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.17-2.14 (m, 2H), 1.87 (quint,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.68-1.37 (m, 6H), 1.35-1.19 (m, 6H), 0.99-0.74 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.4, 166.9, 153.8, 146.0, 140.4, 140.1, 134.4, 131.7, 126.8, 126.7, 63.0, 61.3, 29.2, 29.0, 27.3, 26.4, 25.9, 16.3, 13.7, 11.5, 9.9; FABMS  $m/z$  654 (MH<sup>+</sup>).

***N*,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[(1*E*)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-1-(tributylstannanyl)pent-1-en-1-yl]benzenecarboximidoyl Chloride (68).** アルキン **60** (414 mg, 1.14 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (131 mg, 0.114 mmol), Bu<sub>3</sub>SnH (0.45 mL, 1.70 mmol), THF (8 mL) を用い, Hydrostannation の一般操作法に従った. 22 時間撹拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し, 化合物 **68** (503 mg, 67%) を得た. 黄色油状物. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.82 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 5.75 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 4.23 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.19 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.60 (quint,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.49-1.37 (m, 6H), 1.33-1.19 (m, 6H), 0.89-0.83 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.4, 153.8, 145.4, 140.7, 140.2, 134.3, 131.8, 131.7, 126.7, 126.6, 63.0, 61.6, 61.3, 44.4, 43.8, 28.9, 27.5, 27.3, 27.1, 16.3, 13.7, 9.9; FABMS  $m/z$  657 (MH<sup>+</sup>).

***tert*-Butyl (5*E*)-6-[4-Methoxy-3-methyl-5-[(methylsulfonyl)carbonyl]phenyl]-6-(tributylstannanyl)hex-5-enoate (71).** アルキン **70** (3.17 g, 8.75 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.01 g, 0.874 mmol), Bu<sub>3</sub>SnH (3.48 mL, 13.1 mmol), THF (110 mL) を用い, Hydrostannation の一般操作法に従った. 16 時間撹拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 19) で精製し, 化合物 **71** (5.47 g, 96%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.11 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 5.73 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.64 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.49-1.37 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.33-1.19 (m, 6H), 0.89-0.81 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191.9, 172.6, 153.4, 144.4, 141.4, 140.2, 133.4, 131.8, 131.0, 125.1, 61.6, 34.9, 29.1, 28.8, 27.9, 27.2, 25.1, 16.0, 13.7, 12.3, 9.9.

#### Stille Coupling (一般操作法).

ヨウ化アリール (1.0 当量), 有機スタンナン (1.0 当量), CsF (3.0 当量) を含む DMF 混合溶液を 0 °C で 10 分間アルゴン気流で脱気した. 次いで, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.10 当量) と CuI (1.2 当量) を反応溶液に加え,



アルゴン気流下 60 °C もしくは室温で撹拌した。反応終了後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と H<sub>2</sub>O を加えて撹拌し、反応溶液を EtOAc でセライトろ過した後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (10).** ヨウ化アリール **46** (53 mg, 0.239 mmol), 有機スタンナン **61** (150 mg, 0.239 mmol), CsF (6 mg, 0.048 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22 mg, 0.024 mmol), CuI (44 mg, 0.287 mmol), DMF (6 mL) を用い、Stille Coupling の一般操作法に従った。室温で 22 時間撹拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し、化合物 **10** (81 mg, 67%) を得た。無色油状物。IR (neat) 2932, 1776, 1472, 1209, 1146 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR δ 7.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.98 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR δ 192.3, 179.2, 167.0, 155.7, 155.0, 141.5, 140.6, 138.5, 136.2, 135.1, 132.7, 131.4, 131.3, 128.8, 128.2, 123.6, 120.0, 104.6, 61.7, 29.0, 28.2, 26.6, 25.9, 16.2, 14.5, 12.5, 11.5; EIMS *m/z* (rel intensity) 507 (M<sup>+</sup>, 11.3), 460 (100), 402 (18.4), 321 (14.1); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S calcd 507.1878 (M<sup>+</sup>), found 507.1801.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (11).** ヨウ化アリール **46** (36 mg, 0.125 mmol), 有機スタンナン **62** (80 mg, 0.125 mmol), CsF (57 mg, 0.375 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg, 0.013 mmol), CuI (29 mg, 0.150 mmol), DMF (6 mL) を用い、Stille Coupling の一般操作法に従った。60 °C で 7 時間撹拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し、化合物 **11** (57 mg, 89%) を得た。無色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2), 3.33 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.71 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.26, 158.39, 155.73, 155.01, 141.01, 140.55, 138.56, 136.29, 135.17, 132.76, 131.30, 131.28, 129.08, 128.05, 123.63, 119.92, 104.65, 61.69, 61.61, 44.42, 43.70, 28.20, 27.49, 26.81, 16.14, 14.44, 12.47.

**S-Methyl 2-Methoxy-5-[(1Z)-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarbothioate (13).** ヨウ化アリール **47** (53 mg, 0.239 mmol), 有機スタンナン **61** (150 mg, 0.239 mmol), CsF (6 mg, 0.048 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22 mg, 0.024 mmol), CuI (44 mg, 0.287 mmol), DMF (6 mL) を用い、Stille Coupling の一般操作法に従った。室温で 22 時間撹拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 2) で精製し、化合物 **13** (102 mg, 85%) を得た。無色油状物。IR (neat) 2927, 1687, 1482, 1141 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR δ 7.40 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s,

3H), 2.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.97 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  192.1, 179.2, 167.0, 163.0, 158.2, 155.8, 140.8, 138.4, 136.2, 134.8, 133.1, 132.8, 131.5, 129.1, 128.2, 120.1, 119.9, 115.9, 61.7, 32.6, 26.5, 25.9, 16.2, 14.2, 14.1, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 507 ( $\text{M}^+$ , 2.4), 460 (100), 459 (31), 362 (19); HRMS (EI) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  calcd 507.1828 ( $\text{M}^+$ ), found 507.1807.

**S-Methyl 2-Methoxy-5-[(1Z)-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarbothioate (14).** ヨウ化アリール **47** (54 mg, 0.188 mmol), 有機スタンナン **62** (120 mg, 0.188 mmol), CsF (86 mg, 0.564 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (22 mg, 0.019 mmol), CuI (43 mg, 0.226 mmol), DMF (6 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 60 °C で7時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し, 化合物 **14** (78 mg, 81%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 0.4$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 0.4$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.24 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.47 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.25 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.69 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.1, 163.0, 158.4, 158.2, 155.9, 140.4, 138.4, 136.3, 134.9, 133.1, 132.9, 131.4, 129.3, 128.1, 120.0, 119.9, 115.8, 61.7, 61.6, 44.4, 43.7, 32.6, 27.5, 26.9, 16.2, 14.1, 12.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 510 ( $\text{M}^+$ , 9.2), 463 (100), 334 (29), 329 (36), 321 (68), 316 (24), 100 (18), 56 (24); HRMS (EI) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  calcd 510.1825 ( $\text{M}^+$ ), found 510.1809.

**S-Methyl 5-[(1Z)-1-(3-Cyanophenyl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (16).** ヨウ化アリール **48** (50 mg, 0.261 mmol), 有機スタンナン **61** (164 mg, 0.261 mmol), CsF (86 mg, 0.783 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (30 mg, 0.026 mmol), CuI (60 mg, 0.313 mmol), DMF (6 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で22時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 2) で精製し, 化合物 **48** (101 mg, 86%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2940, 2253, 1675, 1480, 1133  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.54-7.38 (m, 4H), 7.35 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.32-2.23 (m, 2H), 1.99 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  191.7, 178.7, 166.7, 155.8, 142.9, 139.8, 135.8, 133.7, 132.9, 131.5, 131.2, 130.6, 130.5, 130.4, 128.9, 128.0, 118.6, 112.3, 61.7, 29.0, 26.3, 25.9, 16.2, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 447 ( $\text{M}^+$ , 2.3), 400 (100), 343 (4.9); HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  calcd 447.1617 ( $\text{M}^+$ ), found 447.1618.

**S-Methyl 5-[(1Z)-1-(3-Cyanophenyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (17).** ヨウ化アリール **48** (18 mg, 0.078 mmol), 有機スタンナン **62** (50 mg, 0.078 mmol), CsF (36 mg, 0.234 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (9 mg, 0.0078 mmol), CuI (17 mg, 0.094 mmol), DMF (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で18時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し, 化合物 **17** (31 mg, 89%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.51 (dt,  $J$  = 7.2 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (t,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 1.6 Hz), 6.12 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.25 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.26 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.70 (quint,  $J$  = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.1, 158.4, 156.1, 143.1, 139.6, 136.1, 134.0, 133.2, 131.4, 131.1, 130.7, 130.6, 129.1, 128.1, 118.9, 112.3, 61.8, 61.6, 44.4, 43.7, 27.3, 26.9, 16.2, 12.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 450 ( $M^+$ , 0.36), 403 (100), 274 (36), 261 (32); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S calcd 450.1613 ( $M^+$ ), found 450.1592.

**S-Methyl 5-[(1Z)-1-(4-Cyanophenyl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (19).** ヨウ化アリール **49** (80 mg, 0.419 mmol), 有機スタンナン **61** (263 mg, 0.419 mmol), CsF (158 mg, 1.26 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 mg, 0.042 mmol), CuI (78 mg, 0.503 mmol), DMF (8 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で18時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 2) で精製し, 化合物 **19** (170 mg, 91%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2937, 2226, 1675, 1475, 1133 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.18 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.87 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.99 (quint,  $J$  = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191.7, 178.7, 166.7, 155.7, 146.0, 140.3, 135.9, 133.7, 132.8, 131.9, 131.5, 131.5, 128.0, 127.5, 118.7, 110.5, 61.7, 29.1, 26.2, 25.9, 16.2, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 447 ( $M^+$ , 2.4), 400 (100), 343 (5.6); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S calcd 447.1616 ( $M^+$ ), found 447.1614.

**S-Methyl 5-[(1Z)-1-(4-Cyanophenyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (20).** ヨウ化アリール **49** (18 mg, 0.078 mmol), 有機スタンナン **62** (50 mg, 0.078 mmol), CsF (36 mg, 0.234 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9 mg, 0.0078 mmol), CuI (17 mg, 0.094 mmol), DMF (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で18時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し, 化合物 **20** (26 mg, 74%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.19 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.25 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.47 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.25 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.70 (quint,  $J$  = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.1, 158.4, 156.0, 146.3, 140.1, 136.2, 134.0, 133.1, 132.0, 131.9, 131.6, 128.1, 127.7, 118.9, 110.6, 61.7, 61.6, 44.4, 43.6, 27.2, 26.9, 16.1, 12.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 450 ( $M^+$ , 1.4), 403 (100), 287 (23), 274 (43), 261 (40); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S calcd 450.1613 ( $M^+$ ), found 450.1596.

**5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (22).** ヨウ化アリール **46** (189 mg, 0.654 mmol), 有機スタンナン **63** (416 mg, 0.654 mmol), CsF (300 mg, 1.97 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (76 mg, 0.065 mmol), CuI (15 mg, 0.078 mmol), DMF (12 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室

温で 17 時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し、化合物 **22** (93 mg, 28%) を得た。無色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.20 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.98 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.36 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 2.82 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.94 (quint,  $J$  = 6.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.5, 156.1, 154.8, 149.3 (d,  $J_{CF}$  = 324.4 Hz), 141.1, 140.4, 138.3, 135.1 (d,  $J_{CCCF}$  = 6.7 Hz), 132.6, 131.2, 128.8, 128.5, 123.5, 120.2, 119.8, 119.8, 104.5, 63.1 (d,  $J_{CONCF}$  = 1.7 Hz), 61.0 (d,  $J_{COCCCF}$  = 1.7 Hz), 29.7, 29.1, 28.3, 26.5, 24.8, 16.2, 14.5, 10.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 508 ( $M^+$ , 5.7), 457 (100), 371 (16), 359 (24), 111 (33), 98 (79); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> calcd 508.2122 ( $M^+$ ), found 508.2116.

**5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (23).** ヨウ化アリール **46** (78 mg, 0.270 mmol), 有機スタンナン **65** (207 mg, 0.324 mmol), CsF (123 mg, 0.810 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.027 mmol), CuI (62 mg, 0.320 mmol), DMF (8 mL) を用い、Stille Coupling の一般操作法に従った。室温で 18 時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 4 : 3) で精製し、化合物 **23** (119 mg, 86%) を得た。無色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.99 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.27 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.50 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.69 (quint,  $J$  = 7.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  180.6, 162.2, 158.2, 156.1, 154.8, 149.3 (d,  $J_{CF}$  = 324.5 Hz), 140.8, 140.4, 138.4, 135.2 (d,  $J_{CCCF}$  = 6.2 Hz), 132.7, 131.2, 128.7, 128.3, 123.5, 120.0 (d,  $J_{CCF}$  = 26.3 Hz), 104.5, 63.1 (d,  $J_{CONCF}$  = 1.7 Hz), 61.6, 61.0 (d,  $J_{COCCCF}$  = 1.7 Hz), 44.4, 43.7, 28.2, 27.5, 26.8, 15.5, 14.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 511 ( $M^+$ , 5.2), 460 (15), 347 (100), 100 (38), 56 (38); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> calcd 511.2118 ( $M^+$ ), found 511.2113

**N,2-Dimethoxy-5-[(1Z)-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (24).** ヨウ化アリール **47** (107 mg, 0.370 mmol), 有機スタンナン **63** (235 mg, 0.370 mmol), CsF (168 mg, 1.11 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (42 mg, 0.037 mmol), CuI (77 mg, 0.440 mmol), DMF (15 mL) を用い、Stille Coupling の一般操作法に従った。室温で 18 時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し、化合物 **24** (165 mg, 88%) を得た。無色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.01 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.81 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.93 (quint,  $J$  = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.4, 163.4, 162.8, 157.9, 149.2 (d,  $J_{CF}$  = 324.0 Hz), 140.4, 138.1, 135.1, 134.8, 132.7 (d,  $J_{CCCF}$  = 6.7 Hz), 129.0, 128.5, 128.4, 120.1 (d,  $J_{CCF}$  = 27.9 Hz), 119.8, 119.8, 115.7, 63.0 (d,  $J_{CONCF}$  = 1.8 Hz), 60.9 (d,  $J_{COCCCF}$  = 1.8 Hz), 32.6, 29.0, 26.4, 24.8, 16.2, 14.2, 10.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 508 ( $M^+$ , 21), 457 (52), 426 (100), 380 (41), 348 (21), 98 (37); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> calcd 508.2122 ( $M^+$ ), found

***N*,2-Dimethoxy-5-[(1*Z*)-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (25).** ヨウ化アリール **47** (78 mg, 0.270 mmol), 有機スタンナン **64** (207 mg, 0.324 mmol), CsF (123 mg, 0.810 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.027 mmol), CuI (6 mg, 0.027 mmol), DMF (8 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 16 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **25** (48 mg, 35%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.96 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.9, 166.8, 162.8, 158.0, 156.2, 149.3 (d, *J*<sub>CF</sub> = 324.4 Hz), 140.6, 138.1, 135.1, 134.8, 132.8, 132.8, 128.9, 128.6, 128.5, 119.9, 119.8, 115.8, 63.1 (d, *J*<sub>CONCF</sub> = 2.2 Hz), 61.0 (d, *J*<sub>COCCCF</sub> = 2.2 Hz), 32.7, 29.0, 26.5, 25.9, 16.2, 14.2, 11.6; EIMS *m/z* (rel intensity) 508 (M<sup>+</sup>, 4.3), 457 (60), 426 (100), 380 (41), 348 (20); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> calcd 508.2122 (M<sup>+</sup>), found 508.2145.

***N*,2-Dimethoxy-5-[(1*Z*)-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (26).** ヨウ化アリール **47** (135 mg, 0.469 mmol), 有機スタンナン **65** (300 mg, 0.469 mmol), CsF (214 mg, 1.41 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (54 mg, 0.047 mmol), CuI (107 mg, 0.563 mmol), DMF (10 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 16 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 3 : 1) で精製し, 化合物 **26** (202 mg, 82%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.63 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.8, 158.2, 157.9, 156.1, 149.2 (d, *J*<sub>CF</sub> = 324.5 Hz), 140.1, 138.1, 135.2, 134.9, 132.8, 132.8, 129.1, 128.4 (d, *J*<sub>CCCF</sub> = 4.5 Hz), 120.0 (d, *J*<sub>CCF</sub> = 27.4 Hz), 119.8, 119.8, 115.6, 63.0 (d, *J*<sub>CONCF</sub> = 2.2 Hz), 61.6, 61.0 (d, *J*<sub>COCCCF</sub> = 2.2 Hz), 44.4, 43.7, 32.6, 27.4, 26.8, 16.1, 14.1; EIMS *m/z* (rel intensity) 511 (M<sup>+</sup>, 17), 460 (23), 429 (39), 380 (33), 373 (58), 342 (71), 316 (29), 100 (100), 56 (76); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> calcd 511.2119 (M<sup>+</sup>), found 511.2104.

**5-[(1*Z*)-1-(3-Cyanophenyl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-*N*,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (27).** 3-Iodobenzonitrile (**48**) (90 mg, 0.390 mmol), 有機スタンナン **63** (250 mg, 0.393 mmol), CsF (179 mg, 1.18 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45 mg, 0.039 mmol), CuI (90 mg, 0.472 mmol), DMF (10 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 17 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **27** (141 mg, 80%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (dd, *J* = 5.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H),

2.33 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.94 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 163.3, 156.3, 149.0 (d,  $J_{\text{CF}} = 324.5$  Hz), 142.8, 139.5, 135.0, 133.8, 132.9, 131.0, 130.8, 130.4, 130.3, 128.8, 128.3 (d,  $J_{\text{CCCF}} = 4.5$  Hz), 120.2 (d,  $J_{\text{CCF}} = 27.4$  Hz), 118.5, 112.1, 63.0 (d,  $J_{\text{CONCF}} = 2.0$  Hz), 60.9 (d,  $J_{\text{COCCCF}} = 2.0$  Hz), 29.0, 26.2, 24.7, 16.1, 10.8; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 448 ( $\text{M}^+$ , 13), 397 (100), 351 (29), 299 (26), 98 (61); HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$  calcd 448.1911 ( $\text{M}^+$ ), found 448.1894.

**5-[(1Z)-1-(3-Cyanophenyl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (28).** 3-Iodobenzonitrile (**48**) (69 mg, 0.300 mmol), 有機スタンナン **64** (242 mg, 0.362 mmol), CsF (137 mg, 0.903 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (34 mg, 0.030 mmol), CuI (7 mg, 0.030 mmol), DMF (8 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で16時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し, 化合物 **28** (72 mg, 54%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54-7.40 (m, 4H), 7.17 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.97 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.7, 166.8, 156.4, 149.2 (d,  $J_{\text{CF}} = 324.2$  Hz), 142.8, 139.8, 135.0, 134.2, 133.8, 133.0, 131.1, 130.7, 130.6, 128.5 (d,  $J_{\text{CCCF}} = 4.5$  Hz), 128.0, 120.4 (d,  $J_{\text{CCF}} = 27.4$  Hz), 118.6, 112.2, 63.1 (d,  $J_{\text{CONCF}} = 2.0$  Hz), 61.0 (d,  $J_{\text{COCCCF}} = 2.0$  Hz), 29.0, 26.3, 25.9, 16.2, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 448 ( $\text{M}^+$ , 9.7), 397 (100), 299 (42), 262 (69), 224 (34), 183 (40); HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$  calcd 448.1911 ( $\text{M}^+$ ), found 448.1910.

**5-[(1Z)-1-(3-Cyanophenyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (29).** 3-Iodobenzonitrile (**48**) (107 mg, 0.469 mmol), 有機スタンナン **65** (300 mg, 0.469 mmol), CsF (214 mg, 1.41 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (54 mg, 0.047 mmol), CuI (107 mg, 0.563 mmol), DMF (10 mL)を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で16時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 3 : 2) で精製し, 化合物 **29** (166 mg, 79%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53-7.36 (m, 4H), 7.18 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.27 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.27 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.71 (quint,  $J = 7.7$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.1, 156.3, 149.0 (d,  $J_{\text{CF}} = 324.5$  Hz), 142.8, 139.2, 135.0, 133.9, 133.0, 131.1, 130.9, 130.4, 130.3, 128.8, 128.3 (d,  $J_{\text{CCCF}} = 3.9$  Hz), 120.2 (d,  $J_{\text{CCF}} = 27.4$  Hz), 118.6, 112.1, 63.0 (d,  $J_{\text{CONCF}} = 1.9$  Hz), 61.5, 60.9 (d,  $J_{\text{COCCCF}} = 1.9$  Hz), 44.3, 43.5, 27.1, 26.8, 16.1; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 451 ( $\text{M}^+$ , 83), 400 (21), 313 (100), 287 (25), 100 (87), 56 (26); HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$  calcd 451.1907 ( $\text{M}^+$ ), found 451.1915.

**5-[(1Z)-1-(4-Cyanophenyl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (30).** 4-Iodobenzonitrile (**49**) (70 mg, 0.310 mmol), 有機スタンナン **63** (240 mg, 0.371 mmol), CsF (140 mg, 0.942 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (30 mg, 0.031 mmol), CuI (70 mg, 0.380 mmol), DMF (10 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で17時間攪拌した後, シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し、化合物 **30** (68 mg, 49%) を得た。無色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.18 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.81 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.95 (quint,  $J$  = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.1, 163.3, 156.2, 149.0 (d,  $J_{CF}$  = 324.5 Hz), 145.9, 140.0, 135.0, 133.7, 132.8, 131.7, 131.7, 128.3 (d,  $J_{CCCF}$  = 4.5 Hz), 127.3, 120.1 (d,  $J_{CCF}$  = 27.4 Hz), 118.6, 110.3, 62.9 (d,  $J_{CONCF}$  = 2.2 Hz), 60.8 (d,  $J_{COCCCF}$  = 2.2 Hz), 29.0, 26.1, 24.6, 16.0, 10.7; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 448 (M<sup>+</sup>, 12), 397 (100), 351 (20), 299 (27), 98 (71); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> calcd 448.1911 (M<sup>+</sup>), found 448.1897.

**5-[(1Z)-1-(4-Cyanophenyl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (31).** 4-Iodobenzonitrile (**49**) (69 mg, 0.300 mmol), 有機スタンナン **64** (242 mg, 0.362 mmol), CsF (137 mg, 0.901 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (34 mg, 0.030 mmol), CuI (7 mg, 0.030 mmol), DMF (8 mL) を用い、Stille Coupling の一般操作法に従った。室温で18時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し、化合物 **31** (94 mg, 70%) を得た。無色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.09 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.78 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 2H), 1.90 (quint,  $J$  = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.7, 166.7, 156.3, 149.1 (d,  $J_{CF}$  = 324.2 Hz), 145.9, 140.2, 135.0, 133.8, 132.9, 131.8, 131.5, 128.5 (d,  $J_{CCCF}$  = 4.5 Hz), 127.4, 120.3 (d,  $J_{CCF}$  = 27.4 Hz), 118.6, 110.5, 63.0 (d,  $J_{CONCF}$  = 2.2 Hz), 60.9 (d,  $J_{COCCCF}$  = 2.2 Hz), 29.0, 26.2, 25.8, 16.1, 11.4; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 448 (M<sup>+</sup>, 8.7), 397 (100), 299 (42), 111 (16), 98 (22); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> calcd 448.1911 (M<sup>+</sup>), found 448.1910.

**5-[(1Z)-1-(4-Cyanophenyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (32).** 4-Iodobenzonitrile (**49**) (107 mg, 0.469 mmol), 有機スタンナン **65** (300 mg, 0.469 mmol), CsF (214 mg, 1.41 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (54 mg, 0.047 mmol), CuI (107 mg, 0.563 mmol), DMF (10 mL) を用い、Stille Coupling の一般操作法に従った。室温で16時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 3 : 2) で精製し、化合物 **32** (150 mg, 71%) を得た。無色油状物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.21 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.26 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.27 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.71 (quint,  $J$  = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.2, 156.4, 149.1 (d,  $J_{CF}$  = 324.5 Hz), 146.0, 139.9, 135.2, 134.0, 133.0, 131.9, 131.9, 128.4 (d,  $J_{CCCF}$  = 3.9 Hz), 127.5, 120.3 (d,  $J_{CCF}$  = 27.9 Hz), 118.8, 110.4, 63.1 (d,  $J_{CONCF}$  = 2.2 Hz), 61.6, 61.0 (d,  $J_{COCCCF}$  = 2.2 Hz), 44.4, 43.6, 27.2, 27.0, 16.2; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 451 (M<sup>+</sup>, 12), 400 (15), 313 (100), 287 (23), 100 (66); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> calcd 451.1907 (M<sup>+</sup>), found 451.1903.

**5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-**

**en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Chloride (33).** ヨウ化アリール **46** (74 mg, 0.260 mmol), 有機スタンナン **66** (200 mg, 0.307 mmol), CsF (120 mg, 0.768 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0.026 mmol), CuI (6 mg, 0.030 mmol), DMF (10 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 17 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **33** (111 mg, 82%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (s, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.3.-2.22 (m, 2H), 1.95 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 163.3, 155.4, 154.7, 141.1, 140.3, 138.4, 134.8, 134.3, 133.9, 132.0, 131.1, 129.4, 128.8, 126.8, 123.5, 119.7, 104.5, 62.9, 61.2, 29.0, 28.2, 26.5, 24.8, 16.3, 14.4, 10.9; EIMS *m/z* (rel intensity) 524 (M<sup>+</sup>, 2.9), 526 (M<sup>+</sup> + 2, 1.1), 457 (64), 359 (20), 345 (16), 111 (20), 98 (100); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> calcd 524.1827 (M<sup>+</sup>), found 524.1813, C<sub>25</sub>H<sub>25</sub><sup>37</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> calcd 526.1797 (M<sup>+</sup> + 2), found 526.1768.

**5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Chloride (34).** ヨウ化アリール **46** (89 mg, 0.310 mmol), 有機スタンナン **67** (240 mg, 0.370 mmol), CsF (140 mg, 0.924 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35 mg, 0.031 mmol), CuI (70 mg, 0.370 mmol), DMF (8 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 18 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し, 化合物 **34** (119 mg, 74%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.98 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.9, 166.7, 155.4, 154.7, 141.2, 140.3, 138.4, 134.8, 134.3, 133.9, 132.0, 131.1, 129.4, 128.6, 126.8, 123.5, 119.7, 104.5, 63.0, 61.2, 29.0, 28.2, 26.5, 25.9, 16.4, 14.5, 11.5; EIMS *m/z* (rel intensity) 524 (M<sup>+</sup>, 4.9), 526 (M<sup>+</sup> + 2, 1.8), 457 (100), 359 (21), 347 (19), 111 (17), 98 (18); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> calcd 524.1826 (M<sup>+</sup>), found 524.1808, C<sub>27</sub>H<sub>29</sub><sup>37</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> calcd 526.1797 (M<sup>+</sup> + 2), found 526.1780.

**5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Chloride (35).** ヨウ化アリール **46** (167 mg, 0.578 mmol), 有機スタンナン **68** (454 mg, 0.694 mmol), CsF (260 mg, 1.71 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (67 mg, 0.058 mmol), CuI (130 mg, 0.694 mmol), DMF (20 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 23 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 5 : 1) で精製し, 化合物 **35** (209 mg, 68%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.70 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.4, 155.7, 155.1, 141.1, 140.6, 138.6,



135.1, 134.7, 134.2, 132.3, 131.3, 129.6, 129.0, 127.0, 123.7, 120.0, 104.7, 63.1, 61.6, 61.3, 44.5, 43.7, 28.3, 27.5, 26.8, 16.4, 14.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 527 ( $M^+$ , 3.5), 529 ( $M^+ + 2$ , 1.3), 460 (20), 387 (21), 373 (51), 347 (100), 321 (20), 100 (26); HRMS (EI) for  $C_{27}H_{30}^{35}ClN_3O_6$  calcd 527.1823 ( $M^+$ ), found 527.1813,  $C_{27}H_{30}^{37}ClN_3O_6$  calcd 529.1794 ( $M^+ + 2$ ), found 529.1800.

***N*,2-Dimethoxy-5-[(1*Z*)-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarboximidoyl Chloride (36).** ヨウ化アリール **47** (50 mg, 0.170 mmol), 有機スタンナン **66** (135 mg, 0.208 mmol), CsF (78 mg, 0.520 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg, 0.017 mmol), CuI (36 mg, 0.210 mmol), DMF (8 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 18 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し, 化合物 **36** (79 mg, 88%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.00 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.81 (t,  $J$  = 7.4, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.93 (quint,  $J$  = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.4, 163.3, 162.7, 157.8, 155.5, 140.5, 138.2, 134.6, 134.3, 133.8, 132.9, 132.1, 129.4, 129.0, 126.9, 119.8, 119.7, 115.6, 62.9, 61.2, 32.6, 29.0, 26.4, 24.7, 16.3, 14.1, 10.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 524 ( $M^+$ , 5.3), 526 ( $M^+ + 2$ , 2.0), 457 (50), 426 (100), 330 (36), 98 (69); HRMS (EI) for  $C_{27}H_{29}^{35}ClN_4O_5$  calcd 524.1826 ( $M^+$ ), found 524.1807,  $C_{27}H_{29}^{37}ClN_4O_5$  calcd 526.1797 ( $M^+ + 2$ ), found 524.1804.

***N*,2-Dimethoxy-5-[(1*Z*)-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarboximidoyl Chloride (37).** ヨウ化アリール **47** (85 mg, 0.290 mmol), 有機スタンナン **67** (230 mg, 0.353 mmol), CsF (134 mg, 0.882 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (34 mg, 0.029 mmol), CuI (7 mg, 0.030 mmol), DMF (8 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 18 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **37** (46 mg, 30%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 5.99 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.85 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 2H), 1.97 (quint,  $J$  = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.8, 166.6, 162.8, 157.9, 155.5, 140.6, 138.2, 134.5, 134.2, 133.9, 132.8, 132.1, 129.4, 128.8, 126.9, 119.9, 119.7, 115.7, 62.9, 61.2, 32.6, 29.0, 26.5, 25.8, 16.3, 14.1, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 524 ( $M^+$ , 3.1), 526 ( $M^+ + 2$ , 1.4), 457 (87), 426 (100), 396 (18), 359 (18), 330 (34), 329 (24), 98 (19); HRMS (EI) for  $C_{27}H_{29}^{35}ClN_4O_5$  calcd 524.1826 ( $M^+$ ), found 524.1800,  $C_{27}H_{29}^{37}ClN_4O_5$  calcd 526.1797 ( $M^+ + 2$ ), found 526.1814.

**5-[(1*Z*)-1-(3-Cyanophenyl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-*N*,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Chloride (38).** 3-Iodobenzonitrile (**48**) (35 mg, 0.150 mmol), 有機スタンナン **66** (120 mg, 0.184 mmol), CsF (69 mg, 0.460 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17 mg, 0.015 mmol), CuI (34 mg, 0.180 mmol), DMF

(8 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 21 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し, 化合物 **38** (64 mg, 90%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54-7.41 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.95 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.3, 163.5, 155.8, 143.0, 139.8, 134.3, 133.8, 133.7, 132.5, 131.2, 130.8, 130.6, 130.5, 129.4, 128.9, 127.2, 118.7, 112.3, 63.0, 61.3, 29.1, 26.4, 24.8, 16.4, 11.0; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 464 ( $\text{M}^+$ , 2.0), 466 ( $\text{M}^+ + 2$ , 0.7), 398 (17), 397 (51), 299 (13), 98 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$  calcd 464.1615 ( $\text{M}^+$ ), found 464.1600,  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}^{37}\text{ClN}_4\text{O}_3$  calcd 466.1586 ( $\text{M}^+ + 2$ ), found 466.1584.

**5-[(1Z)-1-(3-Cyanophenyl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Chloride (39).** 3-Iodobenzonitrile (**48**) (70 mg, 0.310 mmol), 有機スタンナン **67** (240 mg, 0.370 mmol), CsF (140 mg, 0.918 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (35 mg, 0.031 mmol), CuI (70 mg, 0.367 mmol), DMF (8 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 18 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し, 化合物 **39** (82 mg, 58%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58-7.27 (m, 4H), 7.06 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.98 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.0, 167.0, 156.0, 143.2, 140.2, 134.4, 134.0, 133.8, 132.7, 131.4, 130.8, 130.8, 130.6, 129.6, 129.1, 127.4, 118.8, 112.4, 63.1, 61.4, 29.1, 26.3, 25.9, 16.4, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 464 ( $\text{M}^+$ , 7.4), 466 ( $\text{M}^+ + 2$ , 2.9), 398 (28), 397 (100), 299 (34), 98 (39); HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$  calcd 464.1615 ( $\text{M}^+$ ), found 464.1591,  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}^{37}\text{ClN}_4\text{O}_3$  calcd 466.1586 ( $\text{M}^+ + 2$ ), found 466.1572.

**5-[(1Z)-1-(4-Cyanophenyl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Chloride (40).** 4-Iodobenzonitrile (**49**) (44 mg, 0.190 mmol), 有機スタンナン **66** (150 mg, 0.230 mmol), CsF (88 mg, 0.580 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (22 mg, 0.019 mmol), CuI (44 mg, 0.230 mmol), DMF (8 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 16 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し, 化合物 **40** (73 mg, 83%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 1.95 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 163.4, 155.7, 146.1, 140.2, 134.3, 133.8, 133.6, 132.4, 131.8, 131.6, 129.4, 127.5, 127.1, 118.7, 110.4, 63.0, 61.2, 29.1, 26.2, 24.8, 16.3, 10.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 464 ( $\text{M}^+$ , 1.1), 466 ( $\text{M}^+ + 2$ , 0.4), 398 (11), 397 (28), 299 (10), 98 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$  calcd 464.1616 ( $\text{M}^+$ ), found 464.1608,  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}^{37}\text{ClN}_4\text{O}_3$  calcd 466.1586 ( $\text{M}^+ + 2$ ), found 466.1583.

**5-[(1Z)-1-(4-Cyanophenyl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylben-**

**zenecarboximidoyl Chloride (41).** 4-Iodobenzonitrile (**49**) (70 mg, 0.310 mmol), 有機スタンナン **67** (240 mg, 0.367 mmol), CsF (140 mg, 0.918 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35 mg, 0.031 mmol), CuI (70 mg, 0.370 mmol), DMF (8 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 18 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し, 化合物 **41** (106 mg, 74%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.98 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.0, 167.0, 156.0, 146.2, 140.6, 134.4, 134.0, 133.78, 132.6, 132.0, 131.6, 129.6, 127.7, 127.3, 118.9, 110.6, 63.1, 61.3, 29.1, 26.3, 25.9, 16.3, 11.5; EIMS *m/z* (rel intensity) 464 (M<sup>+</sup>, 5.5), 466 (M<sup>+</sup> + 2, 2.0), 397 (100), 299 (34), 98 (25); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> calcd 464.1615 (M<sup>+</sup>), found 464.1589, C<sub>25</sub>H<sub>25</sub><sup>37</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> calcd 466.1586 (M<sup>+</sup> + 2), found 466.1551.

**5-[(1Z)-1-(4-Cyanophenyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzene-carboximidoyl Chloride (42).** 4-Iodobenzonitrile (**49**) (58 mg, 0.250 mmol), 有機スタンナン **68** (202 mg, 0.303 mmol), CsF (115 mg, 0.759 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (29 mg, 0.025 mmol), CuI (57 mg, 0.300 mmol), DMF (10 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温 20 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 5 : 1) で精製し, 化合物 **42** (106 mg, 90%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.71 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.2, 158.1, 155.7, 146.1, 139.9, 134.3, 133.7, 132.4, 131.8, 131.7, 128.7, 127.5, 127.1, 118.7, 110.3, 62.9, 61.5, 61.2, 27.8, 27.2, 26.9, 16.3, 13.6; EIMS *m/z* (rel intensity) 467 (M<sup>+</sup>, 12), 469 (M<sup>+</sup> + 2, 4.3), 400 (23), 313 (100), 287 (26), 100 (65), 56 (27); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> calcd 467.1612 (M<sup>+</sup>), found 467.1624, C<sub>25</sub>H<sub>26</sub><sup>37</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> calcd 469.1582 (M<sup>+</sup> + 2), found 469.1609.

**tert-Butyl (5E)-6-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-6-{4-methoxy-3-methyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]phenyl}hex-5-enoate (72).** ヨウ化アリール **46** (405 mg, 1.41 mmol), 有機スタンナン **71** (1.10 g, 1.68 mmol), CsF (767 mg, 5.05 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (195 mg, 0.169 mmol), CuI (38 mg, 0.202 mmol), DMF (40 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 16 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し, 化合物 **72** (408 mg, 55%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.33-2.12 (m, 4H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.9, 172.4, 155.3, 154.7, 140.3, 140.2, 138.6, 136.1, 135.1, 132.3, 131.1, 131.0, 129.8, 128.1, 123.4, 119.6, 104.5, 79.9, 61.6, 35.0, 29.2, 28.1, 28.0, 25.2, 16.1, 14.4, 12.4; EIMS *m/z* (rel intensity) 525 (M<sup>+</sup>, 2.2), 469 (36), 422 (100), 420 (32), 190 (15); HRMS (EI) for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>NS calcd 525.2185 (M<sup>+</sup>), found 525.2150.

***tert*-Butyl (5*Z*)-6-(3-Methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-6-{4-methoxy-3-methyl-5-[(methylsulfonyl)carbonyl]phenyl}hex-5-enoate (73).** ヨウ化アリール **47** (405 mg, 1.41 mmol), 有機スタンナン **71** (1.10 g, 1.68 mmol), CsF (767 mg, 5.05 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (195 mg, 0.169 mmol), CuI (39 mg, 0.20 mmol), DMF (40 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 16 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 2) で精製し, 化合物 **73** (456 mg, 62%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25-2.11 (m, 4H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.5, 172.1, 162.6, 157.7, 155.3, 139.6, 138.2, 135.9, 134.7, 132.7, 132.3, 131.1, 129.9, 127.9, 119.6, 119.5, 115.4, 79.7, 61.4, 34.8, 32.4, 29.0, 27.8, 25.0, 16.0, 13.9, 12.2; EIMS *m/z* (rel intensity) 525 (M<sup>+</sup>, 0.22), 452 (18), 422 (100), 421 (28), 347 (17); HRMS (EI) for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>NS calcd 525.2185 (M<sup>+</sup>), found 525.2171.

***tert*-Butyl (5*Z*)-6-(3-Cyanophenyl)-6-{4-methoxy-3-methyl-5-[(methylsulfonyl)carbonyl]phenyl}hex-5-enoate (74).** 3-Iodobenzonitrile (**48**) (321 mg, 1.40 mmol), 有機スタンナン **71** (1.10 g, 1.68 mmol), CsF (767 mg, 5.05 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (195 mg, 0.169 mmol), CuI (39 mg, 0.200 mmol), DMF (40 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 16 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し, 化合物 **74** (679 mg, 100%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52-7.35 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.03 (m, 4H), 1.75 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.7, 172.5, 155.6, 143.1, 138.9, 136.2, 132.7, 132.0, 131.5, 131.4, 131.2, 130.5, 130.2, 128.8, 128.0, 118.6, 112.1, 80.0, 61.6, 34.9, 29.2, 28.0, 25.0, 16.1, 12.4; EIMS *m/z* (rel intensity) 465 (M<sup>+</sup>, 0.08), 409 (14), 362 (100), 259 (14).

***tert*-Butyl (5*Z*)-6-(4-Cyanophenyl)-6-{4-methoxy-3-methyl-5-[(methylsulfonyl)carbonyl]phenyl}hex-5-enoate (75).** 4-Iodobenzonitrile (**49**) (321 mg, 1.40 mmol), 有機スタンナン **71** (1.01 g, 1.68 mmol), CsF (767 mg, 5.05 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (195 mg, 0.169 mmol), CuI (39 mg, 0.202 mmol), DMF (40 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 16 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し, 化合物 **75** (569 mg, 87%) を得た. 無色油状物. <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25-2.13 (m, 4H), 1.75 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.6, 172.2, 155.5, 146.2, 139.4, 136.0, 134.6, 133.8, 132.6, 131.7, 131.4, 128.0, 127.4, 118.6, 110.2, 79.9, 64.5, 34.9, 29.3, 28.0, 24.9, 16.1, 12.4; EIMS *m/z* (rel intensity) 465 (M<sup>+</sup>, 0.13), 109 (22), 363 (23), 362 (100).

**S-Methyl 5-[(1*E*)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-6-(methoxyamino)-6-oxohex-1-**

**en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (76).** *t*-ブチルエステル **72** (428 mg, 0.814 mmol) を含む CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 溶媒に 0 °C で TFA (4 mL) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応溶液を減圧留去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) で希釈後、0 °C で DIPEA (0.57 mL, 3.26 mmol), H<sub>2</sub>NOCH<sub>3</sub>·HCl (170 mg, 2.04 mmol), DMAP (50 mg, 0.407 mmol), EDCI (390 mg, 2.03 mmol) を加え、室温で 16 時間撹拌した。反応を H<sub>2</sub>O (10 mL) で終了し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL x 3) で抽出後、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc : MeOH = 50 : 50 : 3) で精製し、化合物 **76** (226 mg, 66%) を得た。白色固形物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.56 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.22-2.05 (m, 4H), 1.83 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.0, 170.2, 155.4, 154.8, 140.4, 140.1, 138.5, 136.1, 135.0, 132.3, 131.0, 130.9, 129.6, 127.9, 123.4, 119.6, 104.5, 63.9, 61.5, 32.4, 29.2, 28.1, 25.4, 16.1, 14.3, 12.4; EIMS *m/z* (rel intensity) 498 (M<sup>+</sup>, 6.2), 451 (31), 419 (100), 403 (46), 321 (30), 190 (18); HRMS (EI) for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S calcd 498.1825 (M<sup>+</sup>), found 498.1830.

**S-Methyl 2-Methoxy-5-[(1Z)-6-(methoxyamino)-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-6-oxohex-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarbothioate (77).** 化合物 **76** の操作法に従い、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc : MeOH = 10 : 10 : 1) で精製し、化合物 **77** (87%) を得た。白色固形物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.36 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22-2.05 (m, 4H), 1.84 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.9, 170.3, 162.7, 157.7, 155.5, 139.8, 138.5, 136.1, 134.8, 133.1, 132.5, 131.1, 130.0, 128.0, 119.7, 119.6, 115.5, 63.9, 61.5, 32.5, 32.3, 29.1, 25.4, 16.1, 14.1, 12.3; EIMS *m/z* (rel intensity) 498 (M<sup>+</sup>, 6.4), 451 (53), 419 (100), 404 (37), 362 (19); HRMS (EI) for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S calcd 498.1825 (M<sup>+</sup>), found 498.1849.

**S-Methyl 5-[(1Z)-1-(3-Cyanophenyl)-6-(methoxyamino)-6-oxohex-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (78).** 化合物 **76** の操作法に従い、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc : MeOH = 100 : 100 : 3) で精製し、化合物 **78** (44%) を得た。白色固形物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 7.53-7.37 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.05 (m, 4H), 1.83 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.9, 170.1, 155.7, 143.0, 139.0, 136.0, 133.8, 132.7, 131.6, 131.2, 131.1, 130.5, 130.2, 128.8, 127.9, 118.6, 112.0, 63.9, 61.5, 32.3, 29.2, 25.2, 16.1, 12.4; EIMS *m/z* (rel intensity) 438 (M<sup>+</sup>, 5.9), 391 (80), 359 (100), 344 (58), 316 (26), 302 (25); HRMS (EI) for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S calcd 438.1614 (M<sup>+</sup>), found 438.1620.

**S-Methyl 5-[(1Z)-1-(4-Cyanophenyl)-6-(methoxyamino)-6-oxohex-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (79).** 化合物 **76** の操作法に従い、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc : MeOH = 25 : 25 : 1) で精製し、化合物 **79** (46%) を得た。白色固形物。<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.07

(d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.22-2.05 (m, 4H), 1.83 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.9, 170.1, 155.6, 146.1, 139.5, 136.0, 133.8, 132.7, 132.5, 131.7, 131.2, 127.9, 127.4, 118.6, 110.0, 63.9, 61.5, 32.3, 29.2, 25.1, 16.0, 12.4; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 438 ( $\text{M}^+$ , 4.2), 391 (62), 359 (100), 343 (70), 316 (25), 273 (24); HRMS (EI) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$  calcd 438.1614 ( $\text{M}^+$ ), found 438.1616.

**S-Methyl 5-[(1E,6Z)-6-Chloro-1-(3,7-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-6-(methoxyimino)-hex-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (12).** *N*-メトキシアミド **76** (251 mg, 0.503 mmol) と  $\text{PPh}_3$  (396 mg, 1.51 mmol) を含む  $\text{CH}_3\text{CN}$  (18 mL) 混合溶液に  $\text{CCl}_4$  (0.58 mL, 6.04 mmol) を室温に加え、30 分間攪拌した。反応溶液を 3 時間加熱環流した後、溶媒を減圧留去し、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し、化合物 **12** (233 mg, 90%) を得た。無色油状物。 $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.50 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.82 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.9, 155.4, 154.7, 140.7, 140.3, 138.5, 138.4, 136.0, 135.0, 132.4, 131.1, 129.3, 128.0, 123.4, 119.7, 104.5, 62.3, 61.6, 36.2, 28.7, 28.2, 26.4, 16.1, 14.4, 12.4; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 516 ( $\text{M}^+$ , 11), 518 ( $\text{M}^+ + 2$ , 4.4), 471 (11), 469 (31), 401 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$  calcd 516.1486 ( $\text{M}^+$ ), found 516.1490,  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$  calcd 518.1456 ( $\text{M}^+ + 2$ ), found 518.1455.

**S-Methyl 5-[(1Z,6Z)-6-Chloro-6-(methoxyimino)-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)hex-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (15).** 化合物 **12** の操作法に従い、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 3) で精製し、化合物 **15** (93%) を得た。無色油状物。 $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.49 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 2H), 1.80 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.8, 162.8, 157.9, 155.5, 140.1, 138.5, 138.3, 136.0, 134.8, 132.9, 132.5, 131.3, 129.5, 128.1, 119.8, 119.7, 115.7, 62.3, 61.6, 36.1, 32.6, 28.7, 26.4, 16.2, 14.1, 12.4; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 516 ( $\text{M}^+$ , 5.3), 518 ( $\text{M}^+ + 2$ , 2.6), 471 (35), 469 (100), 403 (89), 401 (74), 362 (41); HRMS (EI) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$  calcd 516.1486 ( $\text{M}^+$ ), found 516.1457,  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$  calcd 518.1456 ( $\text{M}^+ + 2$ ), found 518.1498.

**S-Methyl 5-[(1Z,6Z)-6-Chloro-1-(3-cyanophenyl)-6-(methoxyimino)hex-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (18).** 化合物 **12** の操作法に従い、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し、化合物 **12** (84%) を得た。無色油状物。 $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54-7.38 (m, 4H), 7.35 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.49 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.82 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.7, 155.7, 143.0, 139.3, 138.4, 135.9, 133.8, 132.8, 131.4, 131.3, 131.2, 130.6,

130.3, 128.8, 128.0, 118.6, 112.2, 62.3, 61.7, 36.1, 28.7, 26.2, 16.2, 12.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 456 ( $M^+$ , 5.2), 458 ( $M^+ + 2$ , 2.1), 411 (34), 409 (100), 343 (79), 341 (57); HRMS (EI) for  $C_{24}H_{25}^{35}ClN_2O_3S$  calcd 456.1274 ( $M^+$ ), found 456.1243,  $C_{26}H_{29}^{37}ClN_2O_5$  calcd 458.1245 ( $M^+ + 2$ ), found 458.1221.

**S-Methyl 5-[(1Z,6Z)-6-Chloro-1-(4-cyanophenyl)-6-(methoxyimino)hex-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methyl-benzenecarbothioate (21).** 化合物 **12** の操作法に従い、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し、化合物 **21** (85%) を得た。無色油状物。 $^1H$  NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.49 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.82 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (68 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  191.8, 155.7, 146.2, 139.9, 138.4, 135.9, 133.8, 132.8, 132.2, 131.8, 131.5, 128.0, 127.5, 118.7, 110.4, 62.4, 61.7, 36.1, 28.8, 26.2, 16.2, 12.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 456 ( $M^+$ , 7.1), 458 ( $M^+ + 2$ , 2.7), 411 (34), 409 (100), 373 (44), 343 (73), 341 (62); HRMS (EI) for  $C_{24}H_{25}^{35}ClN_2O_3S$  calcd 456.1274 ( $M^+$ ), found 456.1259,  $C_{26}H_{29}^{37}ClN_2O_5$  calcd 458.1245 ( $M^+ + 2$ ), found 458.1228.

### 第 3 章 1 節

**2-(Pent-4-yn-1-yl)-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (109).** テトラゾール **108** (1.06 g, 7.80 mmol) の  $CH_2Cl_2$  溶液 (30 mL) にトリフルオロ酢酸溶液 (2.16 mL, 15.6 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を sat. aq.  $NaHCO_3$  で pH 9 に中和し、水層を  $Et_2O$  (20 mL x 2) で抽出し、有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥後濃縮した。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 3) で精製し、化合物 **109** (1.37 g, 86%) を得た。無色油状物。IR (neat) 2958, 2916, 1459, 1377, 1260  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.36 (dt,  $J = 7.1, 2.6$  Hz, 2H), 2.06 (quint,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.98 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.5, 155.2 (d,  $J_{CF_3} = 44.1$  Hz), 116.6 (q,  $J_{CF_3} = 270.0$  Hz), 81.9, 69.9, 24.7, 24.1, 17.6;  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -65.4 (s); EIMS  $m/z$  203 ( $M^+ - H$ , 14), 165 (15), 152 (100), 80 (17), 69 (18).

**(Z)-N'-Hydroxy-6-(trimethylsilyl)hex-5-ynimidamide (111).** 化合物 **110** (2.58 g, 15.6 mmol) の EtOH (56 mL) 溶液に  $H_2NOH$  (4.12 mL, 62.4 mmol) の 50% 溶液を室温で加え、4 時間加熱還流した。濃縮した反応溶液を水 (30 mL) で希釈し、懸濁液を EtOAc (20 mL x 2) で抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥後、濃縮して化合物 **111** (2.75 g, 89%) を得た。無色油状物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.26 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.78 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 0.11 (s, 9H);  $^{13}C$  NMR  $\delta$  153.2, 106.3, 85.5, 30.0, 25.6, 19.2, 0.049.

**5-(Trifluoromethyl)-3-[5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl]-1,2,4-oxadiazole (112).** 化合物 **111** (2.54 g, 12.8 mmol) と trifluoroacetic anhydride (2.14 mL, 15.4 mmol) の toluene 溶液 (60 mL) を 4 時間加熱還流した。反応終了後、溶液に飽和  $NaHCO_3$  水を加え、EtOAc (30 mL x 2) で抽出し、 $Na_2SO_4$  で乾燥した。濃縮後、

残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% EtOAc-hexanes) で精製し, 化合物 **112** (2.07 g, 59%) を得た. 油状物. IR (neat) 2959, 1211, 1153, 800  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.99 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.122 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.1, 165.2 (d,  $J_{\text{CCF}_3} = 35.1$  Hz), 116.0 (d,  $J_{\text{CF}_3} = 275.0$  Hz), 105.1, 86.0, 25.3, 24.8, 19.2, 0.043;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -69.6 (s); CIMS (rel intensity)  $m/z$  277 ( $\text{MH}^+$ , 14), 261 (100), 191 (17), 108 (81), 77 (37), 73 (54).

**3-(Trifluoromethyl)-5-[5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl]-1,2,4-oxadiazole (113).** 化合物 **112** (200 mg, 0.724 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に,  $\text{H}_2\text{NOCH}_3 \cdot \text{HCl}$  (151 mg, 2.17 mmol) と  $N,N$ -diisopropylethylamine (0.37 mL, 2.17 mmol) を加え, 28時間室温で攪拌した. 反応終了後, EtOAc (25 mL) で希釈し, 有機層を飽和食塩水 (15 mL x 2) で洗浄し,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane) で精製し, 化合物 **113** (120 mg, 60%) を得た. 油状物. IR (neat) 2960, 1260, 1089, 1014  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.08 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.14 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.1, 161.5 (d,  $J_{\text{CCF}_3} = 43.5$  Hz), 118.0 (d,  $J_{\text{CF}_3} = 270.3$  Hz), 104.4, 86.7, 25.4, 24.8, 19.1, 0.005;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -65.5 (s); EIMS (rel intensity)  $m/z$  276 ( $\text{M}^+$ , 2.4), 261 (28), 224 (16), 150 (18), 77 (39), 73 (35), 55 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{OSi}$  calcd 276.0906 ( $\text{M}^+$ ), found 276.0882.

**5-(Pent-4-yn-1-yl)-3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazole (114).** 化合物 **113** (100 mg, 0.362 mmol) と水 (0.65 mL, 36.2 mmol) のacetone (5 mL) を0  $^\circ\text{C}$ で30分間攪拌し,  $\text{AgNO}_3$  (6 mg, 0.036 mmol) を加え, 室温で24時間攪拌した. 反応溶液を水 (20 mL) で希釈し,  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL x 2) で抽出後, 有機層を水と飽和食塩水 (15 mL x 2) で洗浄し,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 20) で精製し, 化合物 **114** (66 mg, 89%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2923, 2362, 2121, 1558, 1461  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.33 (dt,  $J = 7.2$  Hz, 2.6 Hz, 2H), 2.08 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.96 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.9, 160.1 (d,  $J_{\text{CCF}_3} = 39.5$  Hz), 116.7 (d,  $J_{\text{CF}_3} = 270.2$  Hz), 80.6, 68.8, 29.6, 24.0, 16.4;  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.3 (s); EIMS  $m/z$  (rel intensity) 203 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ , 1.3), 165 (10), 152 (100), 68 (21).

**4-Iodo-2-methyl-6-nitroaniline (116).**  $N$ -Iodosuccinimide (85 mg, 0.345 mmol) のAcOH (10 mL) 溶液に, 2-methyl-6-nitroaniline (**115**) (50.0 mg, 0.333 mmol) を50  $^\circ\text{C}$ で30分間かけて滴下し, 4時間攪拌した. 反応溶液を氷水に加え, 析出した結晶をEtOAcで再結晶し, 化合物 **116** (98 mg, 100%) を得た. 橙色結晶. mp 139-141  $^\circ\text{C}$ . IR (neat) 3475, 3364, 1614, 1509, 1327, 1247  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 2.22 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.8, 142.9, 132.9, 132.3, 127.5, 75.5, 17.1; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 278 ( $\text{M}^+$ , 100), 232 (26), 105 (28); HRMS (EI) for  $\text{C}_7\text{H}_7\text{IN}_2\text{O}_2$  277.9561 ( $\text{M}^+$ ), found 277.9549; Anal. Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_7\text{IN}_2\text{O}_2$ : C, 30.24; H, 2.54; N, 10.08. found: C, 30.33; H, 2.51; N, 10.01.



**5-Iodo-3-methylbenzene-1,2-diamine (117).** 4-Iodo-2-methyl-6-nitroaniline (**116**) (500 mg, 1.80 mmol) の EtOH : H<sub>2</sub>O (3 : 1, 30 mL) 溶液に, Fe (833 mg, 15.8 mmol) と FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (900 mg, 3.24 mmol) を加え, 100 °Cで3時間攪拌した. 鉄をろ過によって取り除き, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した. 濃縮後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **117** (395 mg, 89%) を得た. 白色結晶. mp 80 °C. IR (neat) 1587, 1479, 1290, 1239, 838 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.4, 133.2, 130.3, 125.3, 123.1, 80.5, 17.0; EIMS *m/z* (rel intensity) 248 (M<sup>+</sup>, 100), 121 (14), 94 (11); HRMS (EI) for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub> 247.9811 (M<sup>+</sup>), found 247.9793; Anal. Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>: C, 33.89; H, 3.66; N, 11.29. found: C, 34.15; H, 3.63; N, 11.09.

**6-Iodo-4-methyl-1,3-dihydroimidazol-2-one (118).** 方法1: 5-Iodo-3-methylbenzene-1,2-diamine (**117**) (254 mg, 1.02 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に, *N,N'*-carbonyldiimidazole (199 mg, 1.23 mmol) を加え, 150 °Cで20時間攪拌した. 反応溶液を10% HCl and H<sub>2</sub>Oで希釈し, 沈殿物を取り除いた. 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 9 : 1) で精製し, 化合物 **118** (225 mg, 80%) を得た. 白色固形物. 方法2: 2-Amino-5-iodo-3-methylbenzoic acid (**121**) (200 mg, 0.720 mmol) と diphenylphosphorylazide (0.15 mL, 0.720 mmol) の THF (6 mL) 混合溶液に triethylamine (0.15 mL, 1.08 mmol) を加え, 70 °Cで24時間攪拌した. 反応溶液を減圧濃縮後, THFで洗浄し, 化合物 **118** (190 mg, 97%) を得た. 白色結晶. mp >280 °C. IR (neat) 1743, 1664, 1362, 833, 729, 610 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.19 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO) δ 156.0, 131.9, 130.7, 129.4, 121.7, 115.1, 83.9, 16.7; EIMS *m/z* (rel intensity) 274 (M<sup>+</sup>, 100), 147 (21); HRMS (EI) for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>O 273.9603 (M<sup>+</sup>), found 273.9606; Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>O: C, 35.06; H, 2.57; N, 10.22. found: C, 35.27; H, 2.62; N, 9.99.

**6-Iodo-1,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (119).** 化合物 **118** (50.0 mg, 0.202 mmol) の benzene (10 mL) 溶液に, 50% aq. NaOH (18 mL), tetra-*n*-butylammonium bromide (4.3 mg, 0.013 mmol), iodomethane (96 mg, 0.673 mmol) を加え, 60 °Cで4時間攪拌した. 反応終了後, Et<sub>2</sub>Oで抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した. 濃縮後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 3 : 2) で精製し, 化合物 **119** (52 mg, 94%) を得た. 白色結晶. mp 200-201 °C. IR (neat) 1688, 1487, 1447, 1261, 839 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.3, 132.6, 131.4, 127.7, 121.4, 114.1, 83.0, 29.8, 27.2, 17.7; EIMS *m/z* (rel intensity) 302 (100), 175 (11), 132 (11); HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>2</sub>O calcd 301.9916 (M<sup>+</sup>), found 301.9923; Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>2</sub>O: C, 39.76; H, 3.67; N, 9.27. found: C, 39.83; H, 3.66; N, 9.25.

**2-Amino-5-iodo-3-methylbenzoic acid (121).** *N*-Iodosuccinimide (468 mg, 2.08 mmol) の AcOH (5 mL) 溶液に, 2-amino-3-methylbenzoic acid (**120**) (300 mg, 1.98 mmol) を 50 °Cで30分間かけて滴下し, 4時間攪拌した. 反応終了後, tolueneを加え濃縮し, EtOAcと1% HClで希釈した. 有機層をEtOAcで抽出, 飽和

食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、粗生成物 **121** (600 mg, 109%) を得た。茶色固形物。

#### Sonogashira Coupling (一般操作法).

アルキン (1.2 当量), ヨウ化アリール (1.0 当量), Et<sub>3</sub>N (2.0 当量) を含む THF 混合溶液 (5~15 mL) を 0 °C で 10 分間アルゴン気流で脱気した。次いで, CuI (0.10 当量) と PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.10 当量) を反応溶液に加え, アルゴン下室温で攪拌した。反応終了後, 溶媒を減圧留去し, EtOAc で希釈した反応溶液をシリカゲルに付した。再度, 溶媒を減圧留去し, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

**N,2-Dimethoxy-3-methyl-5-{5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-yn-1-yl}benzenecarboximidoyl Fluoride (100).** アルキン **109** (537 mg, 2.63 mmol), ヨウ化アリール **44** (500 mg, 1.55 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.86 mL, 6.19 mmol), CuI (30 mg, 0.163 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (109 mg, 0.155 mmol), THF (10 mL) を用い, Sonogashira Coupling の一般操作法に従った。6時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し, 化合物 **100** (595 mg, 96%) を得た。黄色油状物。IR (neat) 2943, 2360, 1639, 1563, 1409, 1130 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 156.8, 155.2 (d, *J*<sub>CCF3</sub> = 44.2 Hz), 149.0 (d, *J*<sub>CF</sub> = 322.9), 136.9, 132.8, 130.7 (d, *J*<sub>CCCF</sub> = 4.6 Hz), 120.3 (d, *J*<sub>CCF</sub> = 27.9 Hz), 118.9, 116.2 (q, *J*<sub>CF3</sub> = 270.3 Hz), 87.6, 80.7, 63.1 (d, *J*<sub>CONCF</sub> = 1.6 Hz), 60.9 (d, *J*<sub>COCCCF</sub> = 1.6 Hz), 24.8, 24.2, 18.6, 15.8; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.3 (s), -65.7 (s); EIMS *m/z* (rel intensity) 399 (M<sup>+</sup>, 99), 262 (61), 248 (43), 201 (100), 196 (26), 152 (46); HRMS (EI) for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calcd 399.1206 (M<sup>+</sup>), found 399.1205.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-{5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-yn-1-yl}benzenecarbothioate (101).** アルキン **109** (412 mg, 2.02 mmol), ヨウ化アリール **43** (500 mg, 1.55 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.29 mL, 2.79 mmol), CuI (500 mg, 1.55 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (33 mg, 0.047 mmol), THF (6 mL) を用い, Sonogashira Coupling の一般操作法に従った。6時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し, 化合物 **101** (542 mg, 89%) を得た。黄色油状物。IR (neat) 2890, 1954, 1678, 1589, 1563, 1474, 1209, 1166 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.8, 168.6, 156.1, 155.3 (d, *J*<sub>CCF3</sub> = 44.2 Hz), 137.7, 132.8, 131.7, 130.2, 118.8, 116.2 (q, *J*<sub>CF3</sub> = 271.0 Hz), 87.6, 80.9, 61.8, 24.9, 24.3, 18.7, 15.9, 12.5; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.3 (s); EIMS *m/z* (rel intensity) 398 (M<sup>+</sup>, 3.0), 353 (35), 351 (100), 240 (4), 199 (3), 184 (3); HRMS (EI) for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S calcd 398.0912 (M<sup>+</sup>), found 398.0921.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-{5-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pent-1-yn-1-yl}benzenecar-**

**bothioate (102).** アルキン **114** (130 mg, 0.636 mmol), ヨウ化アリール **43** (170 mg, 0.530 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.22 mL, 1.58 mmol), CuI (10 mg, 0.053 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (40 mg, 0.053 mmol), THF (6 mL) を用い, Sonogashira Couplingの一般操作法に従った. 19時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% EtOAc-hexanes) で精製し, 化合物 **102** (179 mg, 85%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 1677, 1476, 1414 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.7, 182.0, 161.5 (d, *J*<sub>CCF3</sub> = 39.5 Hz), 156.1, 137.7, 132.7, 131.7, 130.2, 118.8, 117.9 (q, *J*<sub>CF3</sub> = 270.5 Hz), 87.5, 81.0, 61.7, 25.5, 25.0, 18.6, 15.8, 12.4; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -66.2 (s); EIMS *m/z* (rel intensity) 398 (M<sup>+</sup>, 2.8), 351 (100), 128 (6.3); HRMS (EI) for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S calcd 398.0912 (M<sup>+</sup>), found 398.0901.

#### Hydrostannation (一般操作法).

アルキン (1.0 当量) と Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.10 当量) の無水 THF 溶液に, Bu<sub>3</sub>SnH (1.5 当量) をアルゴン気流下 0 °C で滴下し, 室温で攪拌した. 反応終了後, 溶媒を減圧留去し, EtOAc (50 mL) で希釈した反応溶液をシリカゲルに付した. 再度, 溶媒を減圧留去し, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した.

***N*,2-Dimethoxy-3-methyl-5-[(*E*)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(tributylstannanyl)pent-1-en-1-yl]benzenecarboximidoyl Fluoride (103).** アルキン **100** (300 mg, 0.749 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (86mg, 0.075 mmol), Bu<sub>3</sub>SnH (0.30 mL, 1.12 mmol), THF (8 mL) を用い, Hydrostannationの一般操作法に従った. 3時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (6% EtOAc-hexanes) で精製し, 化合物 **103** (488 mg, 94%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 2930, 2872, 1644, 1564, 1408 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.91 (quint, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.31-1.22 (m, 6H), 0.894-0.840 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.1, 155.1 (q, *J*<sub>CCF3</sub> = 44.1 Hz), 154.6, 149.7 (d, *J*<sub>CF</sub> = 322.1 Hz), 146.5, 140.2, 139.9, 132.4, 132.3, 125.5 (d, *J*<sub>CCCF</sub> = 3.8 Hz), 119.8 (d, *J*<sub>CCF</sub> = 27.8 Hz), 116.2 (q, *J*<sub>CF3</sub> = 270.2 Hz), 63.1 (d, *J*<sub>CONCF</sub> = 1.6 Hz), 60.9 (d, *J*<sub>COCCCF</sub> = 1.6 Hz), 29.1, 28.9, 27.2, 26.0, 24.7, 16.1, 13.6, 9.9; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.4 (s), -65.8 (s); FABMS *m/z* 691 (MH<sup>+</sup>).

***S*-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(*E*)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(tributylstannanyl)pent-1-en-1-yl]-benzenecarbothioate (104).** アルキン **101** (503 mg, 1.26 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (44 mg, 0.038 mmol), Bu<sub>3</sub>SnH (0.50 mL, 1.90 mmol), THF (9 mL) を用い, Hydrostannationの一般操作法に従った. 2.5時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し, 化合物 **104** (818 mg, 94%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 2847, 2359, 1682, 1651, 1588, 1563 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.92 (quint, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.48-1.22 (m, 12H),

0.91-0.84 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.3, 169.0, 155.1 (d,  $J_{\text{CCF}_3} = 44.3$  Hz), 153.9, 146.6, 140.1, 139.9, 133.3, 132.2, 131.3, 125.0, 116.2 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 271.2$  Hz), 61.7, 29.1, 28.9, 27.2, 26.0, 24.7, 16.1, 13.6, 12.4, 10.0; FABMS  $m/z$  691 ( $\text{MH}^+$ ).

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(E)-5-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1-(tributylstannanyl)-pent-1-en-1-yl]-benzenecarbothioate (105).** アルキン **102** (134 mg, 1.26 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (38 mg, 0.033 mmol),  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.13 mL, 0.501 mmol), THF (9 mL) を用い、Hydrostannationの一般操作法に従った。3時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% EtOAc-hexanes) で精製し、化合物 **105** (117 mg, 51%) を得た。黄色油状物。IR (neat) 2924, 1681, 1470, 1168  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.74 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.92 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.93 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.48-1.40 (m, 6H), 1.32-1.24 (m, 6H), 0.93-0.84 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.3, 182.5, 161.6 (d,  $J_{\text{CCF}_3} = 44.0$  Hz), 153.9, 146.7, 140.1, 139.9, 133.3, 132.2, 131.3, 125.1, 118.0 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 271.1$  Hz), 61.7, 29.0, 28.9, 27.3, 26.1, 25.9, 16.1, 13.6, 12.4, 10.0;  $^{19}\text{F}$  NMR  $\delta$  -66.3 (s); FABMS  $m/z$  691 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Stille Coupling (一般操作法).

ヨウ化アリール (1.0 当量), 有機スタンナン (1.0 当量), CsF (3.0 当量) を含む DMF 混合溶液を 0 °C で 10 分間アルゴン気流で脱気した。次いで,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.10 当量) と CuI (1.2 当量) を反応溶液に加え, アルゴン気流下 60 °C もしくは室温で攪拌した。反応終了後,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と  $\text{H}_2\text{O}$  を加えて攪拌し, 反応溶液を EtOAc でセライトろ過した後, 有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後, 溶媒を減圧留去し, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

**5-[(E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-pent-1-en-1-yl]-N,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (85).** ヨウ化アリール **46** (70 mg, 0.240 mmol), 有機スタンナン **103** (200 mg, 0.290 mmol), CsF (132 mg, 0.871 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (28 mg, 0.024 mmol), CuI (55 mg, 0.290 mmol), DMF (5 mL) を用い、Stille Couplingの一般操作法に従った。室温で22時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し、化合物 **85** (132 mg, 97%) を得た。黄色油状物。IR (neat) 2921, 1779, 1219, 772  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.70 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29-2.26 (m, 2H), 2.03 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9, 156.4, 155.2 (q,  $J_{\text{CCF}_3} = 44.1$  Hz), 155.0, 149.5 (d,  $J_{\text{CF}} = 325.1$  Hz), 141.7, 140.7, 138.3, 135.3, 135.1, 132.9, 131.3, 128.6 (d,  $J_{\text{CCCF}} = 4.0$  Hz), 128.2, 123.6, 120.2 (d,  $J_{\text{CCF}} = 27.3$  Hz), 120.05, 116.2 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 271.7$  Hz), 104.5, 63.2 (d,  $J_{\text{CONCF}} = 1.4$  Hz), 61.0 (d,  $J_{\text{COCCCF}} = 1.4$  Hz), 28.9, 28.2, 26.2, 24.8, 16.2, 14.5;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -64.96 (s), -65.31 (s); EIMS  $m/z$  (rel intensity) 562 ( $\text{M}^+$ , 4.3), 531 (10), 511 (100), 359 (17); HRMS (EI) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_5$  calcd 562.1839 ( $\text{M}^+$ ), found 562.1851.

***N*,2-Dimethoxy-5-*-(Z)*-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (86).** ヨウ化アリール **47** (70 mg, 0.240 mmol), 有機スタンナン **103** (200 mg, 0.290 mmol), CsF (132 mg, 0.871 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28 mg, 0.024 mmol), CuI (55 mg, 0.290 mmol), DMF (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で22時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **86** (135 mg, 99%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 2919, 2850, 1694, 1489, 1257 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.01 (quint, *J* = 7.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.8, 163.0, 158.2, 156.4, 155.2 (q, *J*<sub>CCF<sub>3</sub></sub> = 44.1 Hz), 149.4 (d, *J*<sub>CF</sub> = 322.2 Hz), 141.1, 138.1, 135.2, 134.8, 133.0, 132.9, 128.6 (d, *J*<sub>CCCCF</sub> = 4.6 Hz), 128.5, 120.3 (d, *J*<sub>CCF</sub> = 27.9 Hz), 120.1, 120.0, 116.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 270.3 Hz), 115.9, 63.1 (d, *J*<sub>CONCF</sub> = 1.7 Hz), 61.0 (d, *J*<sub>COCCCCF</sub> = 1.7 Hz), 32.6, 28.9, 26.1, 24.8, 16.1, 14.1; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.32 (s), -65.38 (s); EIMS *m/z* (rel intensity) 562 (M<sup>+</sup>, 6.9), 531 (18), 511 (61), 480 (100), 380 (38), 348 (22); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> calcd 562.1839 (M<sup>+</sup>), found 562.1371.

**5-*-(Z)*-1-(3-Cyanophenyl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl-*N*,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (87).** ヨウ化アリール **48** (55 mg, 0.240 mmol), 有機スタンナン **103** (200 mg, 0.290 mmol), CsF (132 mg, 0.871 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28 mg, 0.024 mmol), CuI (55 mg, 0.290 mmol), DMF (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で16時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し, 化合物 **87** (109 mg, 90%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 2923, 2846, 2231, 1663, 1591, 1170 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.03 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 156.7, 155.4, 155.2 (d, *J*<sub>CCF<sub>3</sub></sub> = 43.4 Hz), 149.3 (d, *J*<sub>CF</sub> = 323.0 Hz), 142.9, 140.3, 135.1, 133.9, 133.3, 131.3, 130.7, 130.2, 129.1, 128.5 (d, *J*<sub>CCCCF</sub> = 3.9 Hz), 120.6 (d, *J*<sub>CCF</sub> = 27.9 Hz), 118.7, 116.1 (d, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 270.3 Hz), 112.5, 63.2 (d, *J*<sub>CONCF</sub> = 1.6 Hz), 61.0 (d, *J*<sub>COCCCCF</sub> = 1.6 Hz), 28.9, 25.9, 24.8, 16.2; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.27 (s), -65.31 (s); EIMS *m/z* (rel intensity) 502 (17), 451 (100), 299 (53); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> calcd 502.1628 (M<sup>+</sup>), found 502.1609.

**5-*-(Z)*-1-(4-Cyanophenyl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl-*N*,2-dimethoxy-3-methylbenzenecarboximidoyl Fluoride (88).** ヨウ化アリール **49** (55 mg, 0.240 mmol), 有機スタンナン **103** (200 mg, 0.290 mmol), CsF (132 mg, 0.871 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28 mg, 0.024 mmol), CuI (55 mg, 0.290 mmol), DMF (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で24時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し, 化合物 **88** (78 mg, 64%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2946, 2226, 1643, 1503, 1409, 1165 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (d, *J* =

8.4 Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.4 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.96 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.03 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.5, 156.4, 154.9 (q,  $J_{\text{CCF}_3} = 44.2$  Hz), 149.0 (d,  $J_{\text{CF}} = 322.9$  Hz), 145.8, 140.5, 134.9, 133.6, 133.0, 131.8, 130.9, 128.3 (d,  $J_{\text{CCF}} = 3.9$  Hz), 127.4, 120.2 (d,  $J_{\text{CF}} = 27.8$  Hz), 118.5, 115.9 (d,  $J_{\text{CF}_3} = 270.3$  Hz), 110.5, 62.9 (d,  $J_{\text{CONCF}} = 1.6$  Hz), 60.7 (d,  $J_{\text{COCCCF}} = 1.6$  Hz), 28.8, 25.6, 24.5, 15.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -65.14 (s), -65.29 (s); EIMS  $m/z$  (rel intensity) 502 (10), 451 (100), 299 (55); HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$  calcd 502.1628 ( $\text{M}^+$ ), found 502.1613.

**S-Methyl 5-((E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl)-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (89).** ヨウ化アリール **46** (69 mg, 0.240 mmol), 有機スタンナン **104** (200 mg, 0.290 mmol), CsF (131 mg, 0.860 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (28 mg, 0.024 mmol), CuI (55 mg, 0.290 mmol), DMF (5 mL) を用い、Stille Coupling の一般操作法に従った。室温で2時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 6) で精製し、化合物 **89** (81 mg, 60%) を得た。無色油状物。IR (neat) 1777, 1472, 1209, 1166  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.04 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.1, 168.9, 155.8, 154.9, 154.8 (d,  $J_{\text{CCF}_3} = 46.4$  Hz), 141.8, 140.6, 138.3, 136.1, 134.9, 132.8, 131.4, 131.3, 128.2, 128.1, 123.6, 120.0, 116.1 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 270.3$  Hz), 104.6, 61.6, 28.9, 28.2, 26.2, 24.8, 16.1, 14.4, 12.4;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -65.31 (s); EIMS  $m/z$  (rel intensity) 561 ( $\text{M}^+$ , 2.4), 514 (100), 321 (15); HRMS (EI) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  calcd 561.1545 ( $\text{M}^+$ ), found 561.1540.

**S-Methyl 2-Methoxy-5-((Z)-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl)-3-methylbenzenecarbothioate (90).** ヨウ化アリール **47** (69 mg, 0.240 mmol), 有機スタンナン **104** (200 mg, 0.290 mmol), CsF (131 mg, 0.860 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (28 mg, 0.024 mmol), CuI (55 mg, 0.290 mmol), DMF (5 mL) を用い、Stille Coupling の一般操作法に従った。室温で2時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 6) で精製し、化合物 **90** (85 mg, 63%) を得た。無色油状物。IR (neat) 1732, 1676, 1215, 756  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.94 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.00 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.0, 168.8, 163.0, 158.2, 155.9, 155.2 (q,  $J_{\text{CCF}_3} = 44.0$  Hz), 141.2, 138.2, 136.1, 134.7, 133.0, 132.9, 131.5, 128.5, 128.1, 120.0, 119.9, 116.0 (q,  $J_{\text{CF}_3} = 270.1$  Hz), 115.9, 61.7, 32.6, 28.9, 26.1, 24.7, 16.1, 14.1, 12.4;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -65.30 (s); EIMS  $m/z$  (rel intensity) 561 ( $\text{M}^+$ , 1.4), 514 (100), 485 (9.3); HRMS (EI) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  calcd 561.1545 ( $\text{M}^+$ ), found 561.1531.

**S-Methyl 5-((Z)-1-(3-Cyanophenyl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl)-2-me-**

**thoxy-3-methylbenzenecarbothioate (91).** ヨウ化アリール **48** (55 mg, 0.242 mmol), 有機スタンナン **104** (200 mg, 0.290 mmol), CsF (55 mg, 0.290 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28 mg, 0.024 mmol), CuI (55 mg, 0.290 mmol), DMF (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で2時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 6) で精製し, 化合物 **91** (107 mg, 88%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2230, 1675, 1590, 1477, 1412 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (dt, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.04 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.0, 168.7, 156.2, 155.2 (d, *J*<sub>CCF<sub>3</sub></sub> = 44.1 Hz), 142.9, 140.4, 136.0, 133.7, 133.2, 131.6, 131.3, 130.8, 130.7, 130.3, 129.1, 128.1, 118.7, 116.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 269.5 Hz), 112.4, 61.7, 29.0, 26.0, 24.8, 16.2, 12.5; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.29 (s); EIMS *m/z* (rel intensity) 501 (M<sup>+</sup>, 0.42), 454 (100), 216 (4.2); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S calcd 501.1334 (M<sup>+</sup>), found 501.1355.

**S-Methyl 5-[(Z)-1-(4-Cyanophenyl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (92).** ヨウ化アリール **49** (55 mg, 0.242 mmol), 有機スタンナン **104** (200 mg, 0.290 mmol), CsF (55 mg, 0.290 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28 mg, 0.024 mmol), CuI (55 mg, 0.290 mmol), DMF (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で2時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 6) で精製し, 化合物 **92** (106 mg, 88%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2226, 1676, 1591, 1476, 1409 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.04 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.0, 168.7, 156.1, 155.2 (d, *J*<sub>CCF<sub>3</sub></sub> = 44.1 Hz), 146.1, 140.9, 136.0, 133.7, 133.2, 132.1, 131.7, 131.1, 128.1, 127.7, 118.8, 116.1 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 270.3 Hz), 110.8, 61.7, 29.0, 25.9, 24.8, 16.1, 12.5; <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.29 (s); EIMS *m/z* (rel intensity) 501 (M<sup>+</sup>, 0.48), 482 (1.3), 454 (100), 278 (6.1); HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S calcd 501.1334 (M<sup>+</sup>), found 501.1359.

**S-Methyl 5-[(E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (93).** ヨウ化アリール **46** (70 mg, 0.240 mmol), 有機スタンナン **105** (200 mg, 0.290 mmol), CsF (11 mg, 0.030 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0.024 mmol), CuI (5 mg, 0.024 mmol), DMF (7 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で19時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し, 化合物 **93** (79 mg, 58%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2918, 2849, 1777, 1463, 1174 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.06 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.1, 182.3, 161.4 (q, *J*<sub>CCF<sub>3</sub></sub> = 39.4 Hz), 155.8, 154.9, 144.9, 140.6, 138.3, 136.0, 134.9, 132.8, 131.4, 131.3, 128.1, 128.0, 123.6, 120.0, 117.9 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> =

270.2 Hz), 104.5, 61.64, 28.9, 28.2, 26.3, 26.0, 16.1, 14.4, 12.4;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.22 (s); EIMS  $m/z$  (rel intensity) 561 ( $\text{M}^+$ , 6.8), 514 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  calcd 561.1545 ( $\text{M}^+$ ), found 561.1539.

**S-Methyl 2-Methoxy-5-[(1Z)-1-(3-methoxy-7-methyl-1,2-benzoxazol-5-yl)-5-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarbothioate (94).** ヨウ化アリール **47** (80 mg, 0.280 mmol), 有機スタンナン **105** (220 mg, 0.320 mmol), CsF (120 mg, 0.800 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (32 mg, 0.028 mmol), CuI (7 mg, 0.028 mmol), DMF (7 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 19 時間撹拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し, 化合物 **94** (98 mg, 66%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2922, 2849, 1691, 1463, 1174  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.41 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.00 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.00 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.04 (quint,  $J$  = 7.6 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  191.9, 182.2, 162.9, 161.3 (q,  $J_{\text{CCF}_3}$  = 39.4 Hz), 158.2, 155.9, 141.2, 138.1, 136.0, 134.6, 132.9, 132.8, 131.4, 128.4, 128.1, 120.0, 119.9, 117.9 (q,  $J_{\text{CF}_3}$  = 270.3 Hz), 115.8, 61.6, 32.5, 28.8, 26.1, 25.9, 16.1, 14.0, 12.3;  $^{19}\text{F}$  NMR  $\delta$  -66.23 (s); EIMS  $m/z$  (rel intensity) 561 ( $\text{M}^+$ , 2.8), 514 (100), 485 (5.2); HRMS (EI) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  calcd 561.1545 ( $\text{M}^+$ ), found 561.1537.

**S-Methyl 5-[(Z)-1-(3-Cyanophenyl)-5-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (95).** ヨウ化アリール **48** (60 mg, 0.260 mmol), 有機スタンナン **105** (210 mg, 0.300 mmol), CsF (120 mg, 0.790 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (30 mg, 0.026 mmol), CuI (6 mg, 0.026 mmol), DMF (7 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 19 時間撹拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 10) で精製し, 化合物 **95** (75 mg, 58%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2916, 2849, 1681, 1463, 1174  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (dt,  $J$  = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.43 (t,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.10 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.00 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.05 (quint,  $J$  = 7.5 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.0, 182.1, 161.4 (q,  $J_{\text{CCF}_3}$  = 39.5 Hz), 156.2, 142.9, 140.4, 135.9, 133.7, 133.02, 131.6, 131.3, 130.7, 130.2, 129.1, 128.1, 118.7, 117.9 (q,  $J_{\text{CF}_3}$  = 117.9 Hz), 112.4, 61.7, 29.3, 28.9, 26.0, 25.9, 16.1, 12.4;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.22 (s); EIMS  $m/z$  (rel intensity) 501 ( $\text{M}^+$ , 2.4), 454 (100), 216 (5.8); HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  calcd 501.1334 ( $\text{M}^+$ ), found 501.1358.

**S-Methyl 5-[(Z)-1-(4-Cyanophenyl)-5-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (96).** ヨウ化アリール **49** (30 mg, 0.130 mmol), 有機スタンナン **105** (90 mg, 0.130 mmol), CsF (70 mg, 0.460 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20 mg, 0.013 mmol), CuI (30 mg, 0.160 mmol), DMF (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 19 時間撹拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 10) で精製し, 化合物 **96** (39 mg, 59%) を得た.



無色油状物. IR (neat) 2930, 2226, 1676, 1536, 1476, 1170  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.06 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.0, 182.1, 161.4 (d,  $J_{\text{CCF}_3} = 39.5$  Hz), 156.1, 146.1, 140.9, 136.0, 133.7, 133.2, 132.1, 131.7, 131.0, 128.1, 127.6, 118.8, 117.9 (d,  $J_{\text{CF}_3} = 270.2$  Hz), 110.8, 61.7, 29.0, 26.0, 25.9, 16.1, 12.4;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.21 (s); EIMS  $m/z$  (rel intensity) 501 ( $\text{M}^+$ , 2.0), 454 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  calcd 501.1334 ( $\text{M}^+$ ), found 501.1358.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(1E)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (97).** ヨウ化アリール **119** (52 mg, 0.173 mmol), 有機スタンナン **106** (110 mg, 0.173 mmol), CsF (79 mg, 0.519 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20 mg, 0.017 mmol), CuI (40 mg, 0.208 mmol), DMF (8 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 20 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 6 : 1) で精製し, 化合物 **97** (80 mg, 89%) を得た. 無色油状物.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.80 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.93 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.7, 166.7, 163.5, 155.5, 155.0, 141.6, 136.3, 135.7, 135.4, 132.5, 131.2, 130.2, 128.2, 127.7, 127.3, 123.9, 118.9, 104.3, 61.7, 29.7, 29.0, 27.2, 26.6, 24.8, 18.1, 16.1, 12.4, 10.8; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 520 ( $\text{M}^+$ , 89), 473 (100), 422 (45), 383 (55), 375 (49), 346 (61), 334 (66); HRMS (EI) for  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  calcd 520.2144 ( $\text{M}^+$ ), found 520.2120.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(1E)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (98).** ヨウ化アリール **119** (113 mg, 0.375 mmol), 有機スタンナン **61** (238 mg, 0.375 mmol), CsF (172 mg, 1.13 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (44 mg, 0.038 mmol), CuI (86 mg, 0.450 mmol), DMF (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った.  $60^\circ\text{C}$  で 6 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 4 : 1) で精製し, 化合物 **98** (117 mg, 60%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2930, 1697, 1582, 1456, 1242, 1223, 754  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.96 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.3, 179.2, 166.9, 155.5, 155.0, 141.7, 136.2, 135.7, 135.4, 132.5, 131.3, 130.2, 128.2, 127.6, 127.4, 123.9, 118.9, 104.3, 61.7, 29.8, 29.0, 27.2, 26.6, 25.9, 18.1, 16.1, 12.4, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 520 ( $\text{M}^+$ , 62), 473 (100), 416 (27), 334 (21); HRMS (EI) for  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  calcd 520.2144 ( $\text{M}^+$ ), found 520.2127.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(1E)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (99).** ヨウ化アリール **119**

(61 mg, 0.203 mmol), 有機スタンナン **104** (140 mg, 0.203 mmol), CsF (93 mg, 0.609 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 0.020 mmol), CuI (47 mg, 0.244 mmol), DMF (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 60°C で 4 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **99** (82 mg, 70%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2915, 1700, 1463, 1003, 756 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.23-2.24 (m, 2H), 2.01 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 169.0, 155.6, 155.1 (q, *J*<sub>CCF<sub>3</sub></sub> = 44.2 Hz), 155.0, 142.1, 136.2, 135.6, 135.3, 132.6, 131.3, 130.2, 128.1, 127.4, 127.0, 123.9, 118.9, 116.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 270.3 Hz), 104.3, 61.7, 29.7, 28.9, 27.2, 26.4, 24.8, 18.1, 16.0, 12.4; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.3 (s); EIMS *m/z* (rel intensity) 574 (M<sup>+</sup>, 37), 527 (100); HRMS (EI) for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S calcd 574.1862 (M<sup>+</sup>), found 574.1859.

### 第 3 章 3 節

**2-Chloro-1-methyl-3,5-dinitrobenzene (148).** 4,6-Dinitro-*o*-crezol (**147**) (500 mg, 2.52 mmol) の pyridine (0.3 mL) に phosphoryl chloride (2.91 g, 19.0 mmol) を加え, 1.5 時間加熱還流した. 室温に戻し, EtOAc と H<sub>2</sub>O で希釈後, 有機層を EtOAc で抽出し, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水と飽和食塩水で洗浄した. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後, 減圧留去し, 粗生成物 **148** (424 mg, 78%) を得た.

**[(2-Methyl-4,6-dinitrophenyl)sulfanyl]acetic acid (149).** 2-Chloro-1-methyl-3,5-dinitrobenzene (**148**) (1.00 g, 4.62 mmol) の EtOH (7 mL) 溶液に, sodium mercaptoacetate (791 mg, 6.93 mmol) を加え, 3 時間加熱還流した. 室温に戻した反応溶液を sat. NaHCO<sub>3</sub> 水で pH 8 にし, EtOAc を加えた. 水層に 10% HCl を加え, 酸性にし, EtOAc で抽出した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 3) で精製し, 化合物 **149** (992 mg, 79%) を得た. 白色固形物. mp 115-120 °C. IR (neat) 1729, 1533, 1345 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.77 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.7, 154.7, 147.9, 147.3, 132.8, 127.1, 116.6, 36.9, 21.9; EIMS *m/z* (rel intensity) 272 (M<sup>+</sup>, 43), 213 (89), 197 (100), 109 (58), 77 (56); HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S calcd 272.0103 (M<sup>+</sup>), found 272.0101; Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 39.71; H, 2.96; N, 10.29. found: C, 39.60; H, 2.98; N, 10.12.

**3-Acetyl-7-methyl-5-nitro-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (150).** 化合物 **149** (100 mg, 0.367 mmol) の acetic anhydride (1.5 mL) 溶液に, sodium acetate trihydrate (150 mg, 1.10 mmol) を加え, 室温で 1 時間攪拌した. 反応終了後, 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水を pH 9 になるまで 0 °C でゆっくり加えた. 有機層を EtOAc で抽出し, 飽和食塩水で洗浄した後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し, 化合物 **150** (49 mg, 53%) を得た. 黄色固形物. mp 120 °C. IR (neat) 1329, 1524, 1718 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.4, 169.5, 146.8, 134.2, 132.3, 129.3, 120.7, 110.7, 27.1, 20.2; EIMS *m/z* (rel intensity) 252 (M<sup>+</sup>, 6.9), 210 (100); HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S calcd 252.0215 (M<sup>+</sup>),

found 252.0186; Anal. Calcd for  $C_{10}H_8N_2O_4S$ : C, 47.61; H, 3.20; N, 11.11. found: C, 47.74; H, 3.17; N, 103.99.

**3-Acetyl-5-amino-7-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (151).**  $H_2$  ガスの存在下, 化合物 **150** (80 mg, 0.317 mmol) と 10% Pd(OH)<sub>2</sub> on carbon (40 mg, 50% mg / **150**) の MeOH (3 mL) 懸濁溶液を室温で 3 時間攪拌した. 反応溶液を濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 3) で精製し, 化合物 **151** (67 mg, 94%) を得た. 黄色固形物. mp 130 °C. IR (neat) 2360, 2341, 1684  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.24 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  172.2, 171.3, 146.1, 135.2, 131.9, 113.5, 108.6, 102.5, 27.5, 20.1; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 222 ( $M^+$ , 63), 180 (100), 147 (14), 125 (13); HRMS (EI) for  $C_{10}H_{10}N_2O_2S$  calcd 222.0463 ( $M^+$ ), found 222.0451.

**3-Acetyl-5-iodo-7-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (152).** 化合物 **151** (50 mg, 0.225 mmol) と  $H_2SO_4$  (0.24 mL, 0.360 mmol) の  $CH_3CN$  (0.60 mL, 1.5 x  $H_2SO_4$ ) 溶液に, 0 °C で *tert*-butyl nitrite (23 mg, 0.225 mmol) を加えた. 1 時間攪拌後, KI (634 mg, 0.393 mmol) と urea (3 mg, 0.045 mmol) の水 (1 mL) 混合溶液を 0 °C でゆっくりと反応溶液に加えた. 室温で 22 時間攪拌後, 反応溶液が茶色から黄色になるまで sodium thiosulfate を加え, EtOAc で抽出した. 有機層を飽和食塩水で洗浄し,  $Na_2SO_4$  で乾燥した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12% EtOAc-hexanes) で精製し, 化合物 **152** (13 mg, 17%) を得た. 白色固形物.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

**2,5-Diiodo-1-methyl-3-nitrobenzene (159).** 4-Iodo-2-nitroaniline (**116**) (2.00 g, 7.19 mmol), AcOH (4.8 mL), water (4.8 mL), c. $H_2SO_4$  (4.8 mL) の混合溶液に  $NaNO_2$  (546 mg, 7.91 mmol) の水溶液 (2.4 mL) を加え, 0 °C で 30 分間攪拌した. さらに, KI (1.25 g, 7.54 mmol) を溶かした水溶液を 0 °C で 30 分かけて滴下し, 室温で 1 時間攪拌した. 反応終了後, 固形物がなくなるまで  $Et_2O$  を加え, さらに飽和  $NaHCO_3$  水と sodium thiosulfate を加えて攪拌した.  $Et_2O$  で抽出後, 有機層を飽和食塩水で洗浄し,  $Na_2SO_4$  で乾燥した. 濃縮後, 残差を EtOAc で再結晶し, 化合物 **159** (2.55 g, 91%) を得た. 黄色結晶. mp 95 °C. IR (neat) 3059, 2877, 2120, 1533, 1350, 511  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  146.8, 144.0, 140.8, 130.2, 92.6, 92.1, 29.2; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 389 ( $M^+$ , 100), 343 (17), 216 (28), 89 (20); HRMS (EI) for  $C_7H_5I_2NO_2$  388.8410 ( $M^+$ ), found 388.8419; Anal. Calcd for  $C_7H_5I_2NO_2$ : C, 21.62; H, 1.30; N, 3.60. found: C, 21.73; H, 1.38; N, 3.65.

**2,5-Diiodo-3-methylaniline (160).** 化合物 **159** (100 mg, 0.257 mmol), iron(II) sulfate heptahydrate (29 mg, 0.103 mmol), iron powder (127 mg, 2.26 mmol) を含む EtOH :  $H_2O$  (3 : 1, 4 mL) の混合溶液を 100 °C で 3 時間攪拌した. 反応終了後, 鉄をろ取で乗り除き, 濃縮した残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 3) で精製し, 化合物 **160** (84 mg, 91%) を得た. 白色結晶. mp 82 °C. IR (neat) 3290, 2942, 1613, 996, 811  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.92 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 1.6

Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.2, 144.2, 128.2, 120.3, 94.4, 91.2, 29.0; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 359 ( $\text{M}^+$ , 100), 232 (15), 105 (18); HRMS (EI) for  $\text{C}_7\text{H}_7\text{I}_2\text{N}$  358.8668 ( $\text{M}^+$ ), found 358.8658; Anal. Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_7\text{I}_2\text{N}$ : C, 23.42; H, 1.97; N, 3.90. found: C, 23.50; H, 1.95; N, 3.74.

**2,5-Diiodo-1-isothiocyanato-3-methylbenzene (161).** 化合物 **160** (1.00 g, 2.79 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 溶液に thiocarbonyl diimidazole (1.99 g, 11.1 mmol) を加え、室温で30時間攪拌した。反応溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。濃縮後、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : hexane = 1 : 2) で精製し、化合物 **161** (792 mg, 71%) を得た。白色結晶。mp 83-86 °C. IR (neat) 2089, 1537, 547, 516  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.5, 136.5, 135.2, 132.8, 130.8, 100.4, 92.9, 28.7; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 401 ( $\text{M}^+$ , 100), 274 (6.2), 147 (21); HRMS (EI) for  $\text{C}_8\text{H}_5\text{I}_2\text{NS}$  400.8232 ( $\text{M}^+$ ), found 400.8223; Anal. Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_5\text{I}_2\text{NS}$ : C, 23.96; H, 1.26; N, 3.49. found: C, 24.09; H, 1.33; N, 3.49.

**2-Ethoxy-5-iodo-7-methyl-1,3-benzothiazole (162).** 化合物 **161** (386 mg, 0.963 mmol) と potassium carbonate (266 mg, 1.93 mmol) を含む EtOH 溶液 (10 mL) に、CuI (9 mg, 0.048 mmol) と phenanthroline (17 mg, 0.096 mmol) を加え、室温で10時間攪拌した。反応溶液を EtOAc で抽出し、5% HCl と飽和食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し、化合物 **162** (302 mg, 99%) を得た。黄色固形物。mp 50 °C. IR (neat) 2986, 1534, 1260, 530  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 4.59 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.47 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7, 15.2, 132.8, 132.1, 131.8, 127.0, 90.0, 68.0, 20.6, 14.4; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 319 ( $\text{M}^+$ , 100), 291 (89), 164 (20), 136 (36); HRMS (EI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{INOS}$  318.9528 ( $\text{M}^+$ ), found 318.9528; Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{INOS}$ : C, 37.63; H, 3.16; N, 4.39. found: C, 37.72; H, 3.10; N, 4.35.

**5-Iodo-7-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (153).** 化合物 **162** (500 mg, 1.57 mmol) の 2.5 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液 (5 mL) を2日間加熱還流した。反応溶液を EtOAc で抽出後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、濃縮し、化合物 **153** (387 mg, 85%) を得た。白色固形物。mp 280 °C. IR (neat) 2936, 1663, 1578, 661  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  11.94 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.23 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  169.1, 137.4, 134.0, 131.3, 123.1, 117.2, 90.8, 19.2; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 291 (100), 164 (8.3), 136 (19), 109 (9.7); HRMS (EI) for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{INOS}$  290.9215 ( $\text{M}^+$ ), found 290.9217; Anal. Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{INOS}$ : C, 33.01; H, 2.08; N, 4.81. found: C, 33.29; H, 2.16; N, 4.75.

**5-Iodo-3,7-dimethyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (154).** 化合物 **153** (500 mg, 1.72 mmol) と potassium carbonate (475 mg, 3.43 mmol) の DMSO 溶液 (6 mL) に、iodomethane (0.17 mL, 3.43 mmol) を加え、室温で8時間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。濃縮後、EtOAc で再結晶し、化合物 **154** (444 mg, 85%) を得た。白色結晶。

mp 158-160 °C. IR (neat) 1666, 1566, 772  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.3, 138.5, 134.0, 132.6, 122.2, 116.8, 90.1, 29.3, 19.6; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 305 (100), 276 (24), 178 (6.6), 109 (6.8); HRMS (EI) for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{INOS}$  304.9371 ( $\text{M}^+$ ), found 304.9365.

**5-Iodo-2-methoxy-7-methyl-1,3-benzothiazole (163).** 化合物 **161** (500 mg, 1.25 mmol) と potassium carbonate (345 mg, 2.49 mmol) を含む MeOH 溶液 (8 mL) に, CuI (12 mg, 0.062 mmol) と phenanthroline (22 mg, 0.125 mmol) を加え, 室温で1時間攪拌した. 反応溶液を EtOAc で抽出し, 5% HCl と飽和食塩水で洗浄し,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した. 濃縮後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し, 化合物 **163** (323 mg, 85%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1940, 1535, 1388, 1227  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.32 (s, 1H); 4.17 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); 173.4, 150.0, 132.9, 132.3, 132.0, 127.2, 90.1, 58.6, 20.6; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 305 ( $\text{M}^+$ , 100), 276 (14), 163 (21); HRMS (EI) for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{INOS}$  304.9365 ( $\text{M}^+$ ), found 304.9374.

**(But-3-yn-1-ylsulfanyl)acetic acid (168).** 50% Ammonium mercaptoacetate (2.00 mL, 22.4 mmol) の ammonium 水溶液 (20 mL) に, propargyl bromide (**167**) (2.00 g, 16.8 mmol) の toluene 溶液 (0.60 mL) を加え, 0 °C で1時間攪拌した. 濃縮した残差に, 飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液を加え,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した. 水層を濃塩酸で酸性にし, EtOAc で抽出した. 有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥, 濃縮し, 化合物 **168** (1.97 g, 90%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 1709, 1411, 1293, 646  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.08 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.44 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 2.33 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.4, 78.5, 72.1, 32.1, 19.8; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 130 ( $\text{M}^+$ , 15), 102 (67), 88 (45), 85 (59), 71 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$  130.0089 ( $\text{M}^+$ ), found 130.0090.

**Methyl (Prop-2-yn-1-ylsulfanyl)acetate (169).**  $p$ -TsOH (2.90 mmol) の MeOH 溶液 (23 mL) に, 化合物 **168** (1.97 g, 15.1 mmol) を加え, 12時間加熱還流した. 反応溶液を濃縮後, EtOAc で希釈した有機層を飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水で洗浄し,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 6) で精製し, 化合物 **169** (1.48 g, 68%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 3287, 2953, 1734, 1007  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.69 (t,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 3.37 (t,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 3.35 (dt,  $J = 2.8, 1.2$  Hz, 2H), 2.25 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2, 78.7, 71.7, 52.3, 32.2, 19.7; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 144 ( $\text{M}^+$ , 19), 116 (70), 102 (43), 85 (100), 74 (97), 71 (47); HRMS (EI) for  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$  144.0245 ( $\text{M}^+$ ), found 144.0226.

**2-(Prop-2-yn-1-ylsulfanyl)acetohydrazide (170).** 化合物 **169** (1.45 g, 10.0 mmol) の MeOH 溶液 (10 mL) に, hydrazine monohydrate (0.93 mL, 19.1 mmol) を加え, 室温で14時間攪拌した. 反応溶液を濃縮後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (4% EtOAc-MeOH) で精製し, 化合物 **170** (1.28 g, 88%) を得た. 白色結晶. mp 69-70 °C. IR (neat) 3277, 2956, 1653  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (s, 1H), 3.93 (s,

2H), 3.42 (s, 2H), 3.35 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 2.33 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9, 78.5, 72.5, 33.4, 20.4; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 144 ( $\text{M}^+$ , 19), 85 (35), 74 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$  144.0357 ( $\text{M}^+$ ), found 144.0380; Anal. Calcd for  $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ : C, 41.65; H, 5.59; N, 19.43. found: C, 41.70; H, 5.43; N, 19.27.

**2-Methyl-5-[(prop-2-yn-1-ylsulfanyl)methyl]-1,3,4-oxadiazole (164).** Triethyl orthoacetate (8.58 mL, 47.1 mmol) の AcOH 溶液 (3 mL) に, 化合物 **170** (680 mg, 4.71 mmol) を加え, 14 時間加熱還流した. 反応溶液を濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **164** (760 mg, 96%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 3277, 2925, 1563, 1141  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.99 (s, 2H), 3.35 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.4, 163.7, 78.5, 72.1, 24.2, 19.6, 11.0; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 168 ( $\text{M}^+$ , 0.31), 99 (12), 98 (100), 56 (11); HRMS (EI) for  $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{OS}$  169.0436 ( $\text{M}^+$ ), found 169.0426.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-(4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]sulfanyl)but-1-yn-1-yl)benzenecarbothioate (165).** ヨウ化アリール **43** (200 mg, 0.620 mmol) とアルキン **164** (104 mg, 0.620 mmol) の THF 溶液 (4 mL) に, TEA (0.26 mL, 1.79 mmol) を加え, 氷冷下 10 分間脱気した. 次いで,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (46 mg, 0.066 mmol) と  $\text{CuI}$  (10 mg, 0.053 mmol) を加え, アルゴン下室温で 15 時間撹拌した. 反応終了後, EtOAc で希釈した混合液をシリカゲルに付し, 溶媒を減圧濃縮した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **165** (190 mg, 86%) を得た. IR (neat) 2925, 1675, 1473, 1245, 1167  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.62 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.82 (t,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 2.46 (t,  $J = 1.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  191.6, 164.4, 163.8, 156.4, 137.9, 132.8, 131.7, 130.4, 118.0, 84.1, 82.5, 61.7, 24.5, 20.7, 15.8, 12.4, 10.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 362 ( $\text{M}^+$ , 19), 315 (100), 265 (59), 217 (47), 98 (84); HRMS (EI) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$  362.0759 ( $\text{M}^+$ ), found 362.0752.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(1E)-3-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]sulfanyl]-1-(tripropylstannanyl)prop-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (166).** 化合物 **165** (100 mg, 0.280 mmol) の THF 溶液 (5 mL) を, 氷冷下 10 分間脱気した. 次いで,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (30 mg, 0.028 mmol) と  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.11 mL, 0.420 mmol) を加え, アルゴン下室温で 3 時間撹拌した. 反応終了後, EtOAc で希釈した混合液をシリカゲルに付し, 溶媒を減圧濃縮した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し, 混合物 **166** (190 mg) を得た.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (s, 0.3H), 7.20 (s, 0.3H), 7.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.70 (s, 0.3H), 5.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 0.7H), 3.71 (s, 2H), 3.67 (s, 0.7H), 3.26 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.56-1.20 (m, 18H), 0.99-0.82 (m, 20H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  192.2, 164.4, 164.1, 154.1, 149.8, 144.1, 140.9, 138.9, 135.3, 133.5, 133.4, 132.3, 131.3, 127.1, 125.2, 31.0, 29.6, 28.9, 27.3, 27.2, 24.2, 16.0, 13.7, 13.6, 12.4, 12.40, 10.8, 10.8, 10.3, 10.2.

**S-[(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl] ethanethioate (175).** 化合物 **187** (1.36 g, 5.48 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (40 mL) に, trifluoroacetic acid (15 mL)を加え, 室温で 10 分間攪拌した. 反応溶液を濃縮後, triethylorthoacetate (10.0 mL, 54.8 mmol) と AcOH (0.78 mL, 13.7 mmol)を加え, 115 °C で 25 時間攪拌した. 反応終了後, 濃縮し, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 3 : 2) で精製し, 化合物 **175** (627 mg, 66%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1702, 1568, 1132, 622 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.24 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.6, 164.4, 163.2, 29.9, 22.3, 10.8; EIMS *m/z* (rel intensity) 173 (M<sup>+</sup>, 0.7), 130 (100); HRMS (EI) for C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 173.0385 (M<sup>+</sup>), found 173.0384.

**S-[(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl] ethanethioate (182).** 化合物 **188** (2.00 g, 27.0 mmol) と triethylamine (4.14 mL, 29.7 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (12 mL) に, chloroacetyl chloride (2.36 mL, 29.7 mmol) を 0 °C で 10 分間かけて滴下し, 室温で 1.5 時間攪拌した. 反応溶液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し, 水と飽和食塩水で洗浄後, 有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した. 濃縮した残差の DME 溶液 (20 mL) に, NaI (3.81 g, 25.41 mmol) と AcSK (3.19 g, 28.0 mmol) を加え, 室温で 20 時間攪拌した. 反応溶液を Et<sub>2</sub>O で希釈し, 飽和食塩水で洗浄後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 3 : 7) で精製し, 化合物 **182** (888 mg, 19%) を得た. 茶色油状物. IR (neat) 1704, 1585, 1341, 1132 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.26 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.5, 175.5, 167.5, 30.1, 23.4, 11.5; FABMS *m/z* 173 (MH<sup>+</sup>); HRMS (FAB) for C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 173.0385 (MH<sup>+</sup>), found 173.0390.

**S-Methyl 5-(3-Hydroxyprop-1-yn-1-yl)-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (179).** ヨウ化アリール **43** (3.00 g, 9.31 mmol) の benzene 溶液 (20 mL) に, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (196 mg, 0.279 mmol) と CuI (355 mg, 1.86 mmol) を室温に加え, 次いで, diethylamine (6.74 mL, 65.2 mmol) と propargyl alcohol (**178**) (2.71 mL, 46.6 mmol) を 0 °C で滴下した. 反応溶液を室温で 3 時間攪拌後, 飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水を加え, Et<sub>2</sub>O で抽出し, 有機層を飽和食塩水で洗浄後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 2) で精製し, 化合物 **179** (2.30 g, 99%) を得た. 黄色油状物. IR (neat) 3415, 1678, 1473, 1247 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.7, 156.4, 137.8, 132.8, 131.7, 130.3, 118.1, 87.5, 84.1, 61.7, 51.4, 15.9, 12.5; EIMS *m/z* (rel intensity) 250 (M<sup>+</sup>, 6.5), 203 (100), 115 (8.2); HRMS (EI) for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S 250.0664 (M<sup>+</sup>), found 250.0642.

**S-Methyl 5-[(E)-2-Hydroxy-1-(tripropylstannanyl)ethenyl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (180).** 化合物 **179** (1.93 g, 7.72 mmol) と Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (89 mg, 0.077 mmol) の THF 溶液 (20 mL) に, Bu<sub>3</sub>SnH (3.04 mL, 11.6 mmol) を滴下し, 室温で 2 時間攪拌した. 濃縮した反応溶液を EtOAc (100 mL) で希釈し, シリカゲルに付した. 再度濃縮し, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc :

hexanes = 3 : 7) で精製し, 化合物 **180** (3.26 g, 78%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 3393, 2926, 1681, 1417  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.52 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 5.2, 2.0$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.00-0.89 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.3, 154.1, 147.4, 140.6, 139.6, 133.2, 132.2, 131.3, 125.0, 61.7, 60.4, 28.8, 27.3, 16.1, 13.6, 12.4, 10.0; FABMS  $m/z$  543 ( $\text{MH}^+$ ).

**S-Methyl 5-[(E)-2-Bromo-1-(tripropylstannanyl)ethenyl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (181).**

化合物 **180** (800 mg, 1.48 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (15 mL) に,  $\text{PPh}_3$  (426 mg, 1.63 mmol) と  $\text{CBr}_4$  (588 mg, 1.77 mmol) を加えて, 室温で30分間攪拌した. 反応溶液を濃縮し, 15% EtOAc-hexanes (70 mL) で希釈した反応溶液をシリカゲルに付した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 9) で精製し, 化合物 **181** (667 mg, 75%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2922, 1674, 1465, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.07 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.48-1.40 (m, 6H), 1.31-1.22 (m, 6H), 0.94-0.83 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.3, 154.4, 151.2, 138.4, 136.1, 132.9, 132.5, 131.6, 125.0, 61.8, 29.0, 28.7, 27.2, 16.17, 13.7, 12.5, 10.2; FABMS  $m/z$  605 ( $\text{MH}^+$ ); HRMS (FAB) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}^{79}\text{BrO}_2\text{S}^{116}\text{Sn}$  601.1102 ( $\text{MH}^+ - 4$ ), found 601.1113,  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}^{79}\text{BrO}_2\text{S}^{118}\text{Sn}$  603.1104 ( $\text{MH}^+ - 2$ ), found 603.1107.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(1E)-3-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]sulfanyl]-1-(tripropylstannanyl)prop-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (183).** KOH (48 mg, 0.850 mmol) の EtOH 溶液 (4 mL) に, 化合物 **175** (122 mg, 0.708 mmol) の EtOH 溶液 (4 mL) を加え, 室温で20分間攪拌した. さらに, 化合物 **181** (428 mg, 0.708 mmol) の EtOH 溶液 (4 mL) を加え, 20分間攪拌した. 有機層を  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出, 水と飽和食塩水で洗浄後,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 3, 2% EtOAc- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で2回精製し, 化合物 **183** (378 mg, 82%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1678, 1470, 1242, 1005  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.80 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.46-1.39 (m, 6H), 1.30-1.21 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.2, 164.5, 164.2, 154.1, 149.9, 138.9, 135.3, 133.4, 132.4, 131.4, 125.2, 61.8, 31.1, 28.9, 27.2, 24.3, 16.1, 13.7, 12.5, 10.9, 10.1; FABMS  $m/z$  655 ( $\text{MH}^+$ ); HRMS (FAB) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2^{116}\text{Sn}$  651.2049 ( $\text{MH}^+ - 4$ ), found 651.2039,  $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2^{118}\text{Sn}$  653.2052 ( $\text{MH}^+ - 2$ ), found 653.2030,  $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2^{120}\text{Sn}$  655.2049 ( $\text{MH}^+$ ), found 655.2053.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(1E)-3-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]-1-(tripropylstannanyl)prop-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (184).** KOH (39 mg, 0.689 mmol) の EtOH 溶液 (3 mL) に, 化合物 **182** (99 mg, 0.574 mmol) の EtOH 溶液 (3 mL) を加え, 室温で20分間攪拌した. さらに, 化合物 **181** (347 mg, 0.574 mmol) の EtOH 溶液 (3 mL) を加え, 60分間攪拌した. 有機層を  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出, 水と飽和食塩水で洗浄後,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー



(EtOAc : hexane = 1 : 3, 2% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で2回精製し, 化合物 **184** (271 mg, 72%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2957, 2926, 1679, 1582 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.31-1.21 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 176.7, 167.2, 154.2, 150.0, 138.8, 135.2, 133.3, 132.4, 131.4, 125.2, 61.7, 31.0, 28.9, 27.2, 25.0, 16.1, 13.7, 12.4, 11.5, 10.1; FABMS *m/z* 655 (MH<sup>+</sup>).

**S-Methyl 5-[(Z)-1-(3-Cyanophenyl)-2-hydroxyethenyl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (171).** ヨウ化アリール **48** (127 mg, 0.554 mmol), 有機スタンナン **180** (300 mg, 0.554 mmol), CsF (252 mg, 1.66 mmol) を含むDMF混合溶液 (5 mL) を0 °Cで10分間, アルゴン気流で脱気した. 次いで, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (64 mg, 0.055 mmol) と CuI (127 mg, 0.665 mmol) を反応溶液に加え, アルゴン下, 60 °Cで4.5時間撹拌した. 反応終了後, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oを加えて撹拌し, EtOAcで希釈した反応溶液をセライトに付した後, 有機層を分離した. 有機層を飽和食塩水で洗浄, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後, 溶媒を減圧留去した. 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 3) で精製し, 化合物 **171** (151 mg, 81%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 3478, 1674, 1477, 1236 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58-7.39 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 156.5, 142.6, 136.0, 133.2, 133.1, 131.7, 131.7, 131.2, 131.1, 130.4, 129.2, 128.1, 118.7, 112.5, 61.8, 60.4, 27.8, 16.2, 12.5; FABMS *m/z* 376 (MH<sup>+</sup> + Na), HRMS (FAB) for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>SSNa 376.0983 (MH<sup>+</sup>), found 376.1009

**S-Methyl 5-[(Z)-1-(4-Cyanophenyl)-2-hydroxyethenyl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (172).** ヨウ化アリール **49** (212 mg, 0.924 mmol), 有機スタンナン **180** (500 mg, 0.924 mmol), CsF (421 mg, 2.770 mmol) を含むDMF混合溶液 (10 mL) を0 °Cで10分間, アルゴン気流で脱気した. 次いで, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (107 mg, 0.092 mmol) と CuI (211 mg, 1.11 mmol) を反応溶液に加え, アルゴン下, 60 °Cで3時間撹拌した. 反応終了後, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oを加えて撹拌し, EtOAcで希釈した反応溶液をセライトに付した後, 有機層を分離した. 有機層を飽和食塩水で洗浄, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後, 溶媒を減圧留去した. 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 3) で精製し, 化合物 **172** (138 mg, 42%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 3443, 2228, 1676, 1234, 1001 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.1, 156.4, 145.8, 141.1, 136.0, 133.2, 133.0, 132.1, 131.7, 131.2, 128.1, 128.1, 118.8, 111.2, 61.8, 60.4, 16.2, 12.5; EIMS *m/z* (rel intensity) 353 (M<sup>+</sup>, 3.4), 306 (100); HRMS (EI) for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S 353.1086 (M<sup>+</sup>), found 353.1094.

**S-Methyl 5-[(Z)-2-Bromo-1-(3-cyanophenyl)ethenyl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (173).** 化合物 **171** (63 mg, 0.187 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (10 mL) に, PPh<sub>3</sub> (186 mg, 0.561 mmol) と CBr<sub>4</sub> (186 mg,

0.561 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。濃縮後、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 3) で精製し、化合物 **173** (61 mg, 79%) を得た。無色油状物。IR (neat) 2230, 1674, 1477, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59-7.40 (m, 5H), 7.20 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.35 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.0, 156.7, 142.7, 142.0, 135.7, 133.4, 132.3, 131.9, 131.8, 131.6, 131.3, 129.3, 128.0, 126.5, 118.6, 112.7, 61.8, 29.6, 16.3, 12.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 415 ( $\text{M}^+$ , 0.2), 417 ( $\text{M}^+ + 2$ , 0.2), 370 (29), 368 (30), 336 (81), 288 (71), 261 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}_2\text{S}$  415.0242 ( $\text{M}^+$ ), found 415.0263,  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}^{81}\text{BrNO}_2\text{S}$  417.0221 ( $\text{M}^+ + 2$ ), found 417.0249.

**S-Methyl 5-[(Z)-2-Bromo-1-(4-cyanophenyl)ethenyl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (174).** 化合物 **172** (185 mg, 0.547 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (15 mL) に、 $\text{PPh}_3$  (216 mg, 0.822 mmol) と  $\text{CBr}_4$  (545 mg, 1.64 mmol) を加えて、室温で3時間攪拌した。濃縮後、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 3) で精製し、化合物 **174** (189 mg, 83%) を得た。無色油状物。IR (neat) 2228, 1674, 1476, 1233  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.40 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.0, 156.6, 145.1, 143.1, 135.7, 133.3, 132.2, 132.1, 131.9, 128.2, 128.0, 127.2, 118.6, 111.7, 61.8, 29.5, 16.2, 12.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 415 ( $\text{M}^+$ , 0.3), 417 ( $\text{M}^+ + 2$ , 0.3), 370 (26), 368 (26), 336 (82), 290 (60), 288 (75), 261 (100); HRMS (EI) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}_2\text{S}$  415.0242 ( $\text{M}^+$ ), found 415.0238,  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}^{81}\text{BrNO}_2\text{S}$  417.0221 ( $\text{M}^+ + 2$ ), found 417.0201.

**S-Methyl 5-[(1Z)-1-(3-Cyanophenyl)-3-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (136).** KOH (9 mg, 0.160 mmol) の EtOH 溶液 (2 mL) に、化合物 **175** (33 mg, 0.192 mmol) の EtOH 溶液 (3 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。さらに、化合物 **173** (120 mg, 0.288 mmol) の EtOH 溶液 (5 mL) を加え、60分間攪拌した。反応溶液を  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出し、水と飽和食塩水で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。濃縮後、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し、化合物 **136** (59 mg, 66%) を得た。無色油状物。IR (neat) 2229, 1672, 1477, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57-7.40 (m, 4H), 7.38 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.9, 164.3, 164.1, 156.4, 142.4, 142.1, 136.2, 133.3, 132.8, 131.8, 131.5, 131.1, 131.0, 129.2, 128.2, 126.1, 118.6, 112.5, 61.8, 31.4, 24.7, 16.2, 12.5, 10.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 465 ( $\text{M}^+$ , 1.6), 418 (61), 368 (100), 320 (42), 288 (48), 260 (59), 98 (39), 75 (28); HRMS (EI) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  465.1181 ( $\text{M}^+$ ), found 465.1161.

**S-Methyl 5-[(1Z)-1-(4-Cyanophenyl)-3-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (137).** KOH (12 mg, 0.211 mmol) の EtOH 溶液 (3 mL) に、化合物 **175** (30 mg, 0.176 mmol) の EtOH 溶液 (4 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。さらに、化合物 **174**

(110 mg, 0.264 mmol) のEtOH溶液 (4 mL) を加え, 60分間撹拌した. 反応溶液をEt<sub>2</sub>Oで抽出し, 水と飽和食塩水で洗浄後, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **137** (66 mg, 81%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2227, 1674, 1231, 757 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.9, 164.3, 134.1, 156.3, 145.5, 142.5, 136.2, 133.2, 132.7, 132.1, 131.8, 128.2, 127.9, 126.9, 118.7, 111.2, 61.8, 31.4, 24.7, 16.1, 12.5, 10.9; EIMS *m/z* (rel intensity) 465 (M<sup>+</sup>, 6.1), 418 (63), 368 (100), 320 (41), 288 (61), 261 (59), 98 (79), 75 (42); HRMS (EI) for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 465.1181 (M<sup>+</sup>), found 465.1200.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-3-hydroxyprop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (176).** ヨウ化アリール **46** (289 mg, 1.00 mmol), 有機スタンナ **180** (542 mg, 1.00 mmol), CsF (763 mg, 3.00 mmol) を含むDMF混合溶液 (5 mL) を0 °Cで10分間, アルゴン気流で脱気した. 次いで, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (98 mg, 0.084 mmol) と CuI (192 mg, 1.00 mmol) を反応溶液に加え, アルゴン下, 60 °Cで1.5時間撹拌した. 反応終了後, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oを加えて撹拌し, EtOAcで希釈した反応溶液をセライトに付した後, 有機層を分離した. 有機層を飽和食塩水で洗浄, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後, 溶媒を減圧留去した. 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し, 化合物 **176** (259 mg, 73%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 3433, 2928, 1776, 1468 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.3, 156.0, 155.0, 142.1, 142.2, 140.8, 137.9, 136.1, 134.4, 132.6, 131.3, 128.6, 128.1, 124.1, 120.0, 105.0, 61.7, 60.3, 28.2, 16.1, 14.4, 12.4; EIMS *m/z* (rel intensity) 413 (M<sup>+</sup>, 18), 395 (43), 366 (100), 348 (79); HRMS (EI) for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S 413.1297 (M<sup>+</sup>), found 413.1282.

**S-Methyl 5-[(1E)-3-Bromo-1-(3,7-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)prop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (177).** 化合物 **176** (90 mg, 0.220 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (10 mL) に, PPh<sub>3</sub> (74 mg, 0.282 mmol) と CBr<sub>4</sub> (93 mg, 0.282 mmol) を加えて, 室温で20時間撹拌した. 濃縮後, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 5) で精製し, 化合物 **176** (71 mg, 68%) を得た. 無色油状物.

**Stille Coupling (一般操作法).** ヨウ化アリール (1.0当量), 有機スズ化合物 (1.0当量), CsF (3.0当量) を含む DMSO 混合溶液を 0 °C で 10 分間アルゴン気流で脱気した. 次いで, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.10 当量) と CuI (1.2 当量) を反応溶液に加え, アルゴン下室温で撹拌した. 反応終了後, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oを加えて撹拌し, EtOAc で希釈した反応溶液をセライトに付した後, 有機層を分離した. 有機層を飽和食塩水で洗浄, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後, 溶媒を減圧留去し, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (124).** ヨウ化アリール **154** (88 mg, 0.286 mmol), 有機スタンナン **106** (182 mg, 0.286 mmol), CsF (130 mg, 0.858 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (33 mg, 0.029 mmol), CuI (65 mg, 0.343 mmol), DMSO (6 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 3 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し, 化合物 **124** (63 mg, 42%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1674, 1458, 1219, 756 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.95 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 170.1, 166.7, 163.6, 155.7, 141.3, 141.0, 137.6, 136.2, 134.9, 132.7, 131.8, 131.4, 129.3, 128.2, 123.4, 121.3, 106.9, 61.7, 29.3, 29.1, 26.5, 24.8, 20.0, 16.2, 12.5, 10.9; EIMS *m/z* (rel intensity) 523 (M<sup>+</sup>, 11), 476 (100), 378 (66), 349 (66), 111 (52), 54 (98); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 523.1599 (M<sup>+</sup>), found 523.1598.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (125).** ヨウ化アリール **154** (83 mg, 0.272 mmol), 有機スタンナン **61** (173 mg, 0.272 mmol), CsF (124 mg, 0.816 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.027 mmol), CuI (62 mg, 0.326 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 2 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **125** (129 mg, 91%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1681, 1458, 1242, 1002, 756 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.98 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 179.2, 170.1, 167.0, 155.8, 141.5, 141.0, 137.6, 136.2, 134.9, 132.7, 131.8, 131.5, 129.2, 128.2, 123.4, 121.4, 106.9, 61.8, 29.3, 29.1, 26.6, 26.0, 20.0, 16.2, 12.5, 11.5; EIMS *m/z* (rel intensity) 523 (M<sup>+</sup>, 5.7), 476 (100), 419 (22), 378 (15), 337 (21); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 523.1599 (M<sup>+</sup>), found 523.1592.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxa-diazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (126).** ヨウ化アリール **154** (92 mg, 0.302 mmol), 有機スタンナン **104** (208 mg, 0.302 mmol), CsF (138 mg, 0.906 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35 mg, 0.030 mmol), CuI (69 mg, 0.362 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 2 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 2) で精製し, 化合物 **126** (112 mg, 64%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1681, 1458, 1165, 1134 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.03 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.1, 170.1, 168.9, 155.9, 155.2 (q, *J*<sub>CCF<sub>3</sub></sub> = 44.1 Hz), 141.9, 140.8, 137.6, 136.1, 134.8, 132.8, 131.9, 131.4, 128.6, 128.1, 123.3, 121.5,

116.2 (d,  $J_{\text{CF}_3} = 270.2$  Hz), 106.8, 61.7, 29.2, 29.0, 26.2, 24.9, 20.0, 16.2, 12.5;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -65.3; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 577 ( $\text{M}^+$ , 5.0), 530 (100), 337 (12); HRMS (EI) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$  577.1329 ( $\text{M}^+$ ), found 577.1300.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(2-Ethoxy-7-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (127).** ヨウ化アリール **162** (83 mg, 0.261 mmol), 有機スタンナン **106** (166 mg, 0.261 mmol), CsF (119 mg, 0.783 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (30 mg, 0.026 mmol), CuI (60 mg, 0.313 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 4 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 3 : 2) で精製し, 化合物 **127** (88 mg, 63%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2931, 1676, 1538, 1525  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.54 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.79 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.91 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.44 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.1, 172.8, 166.7, 163.5, 155.5, 149.1, 141.6, 140.5, 136.3, 135.3, 132.5, 131.3, 131.0, 130.7, 128.5, 128.2, 122.8, 117.2, 67.7, 61.7, 28.9, 26.5, 24.7, 21.1, 16.1, 14.3, 12.4, 10.8; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 537 ( $\text{M}^+$ , 51), 490 (100), 460 (71), 392 (76), 364 (66); HRMS (EI) for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$  537.1756 ( $\text{M}^+$ ), found 537.1732.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(2-Ethoxy-7-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (128).** ヨウ化アリール **162** (86 mg, 0.269 mmol), 有機スタンナン **61** (171 mg, 0.269 mmol), CsF (123 mg, 0.807 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (31 mg, 0.027 mmol), CuI (62 mg, 0.323 mmol), DMSO (4 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 1 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し, 化合物 **128** (91 mg, 63%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1674, 1535, 1242, 1011  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.06 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.56 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.85 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.96 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.45 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.2, 179.3, 172.9, 167.0, 155.6, 149.2, 141.8, 140.5, 136.3, 135.4, 132.6, 131.4, 131.0, 130.8, 128.4, 128.3, 122.9, 117.3, 67.8, 61.7, 29.0, 26.5, 25.9, 21.1, 16.1, 14.4, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 537 ( $\text{M}^+$ , 33), 490 (100), 460 (53), 433 (60); HRMS (EI) for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$  537.1756 ( $\text{M}^+$ ), found 537.1759.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(2-Ethoxy-7-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (129).** ヨウ化アリール **162** (93 mg, 0.290 mmol), 有機スタンナン **104** (200 mg, 0.290 mmol), CsF (132 mg, 0.870 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (33 mg, 0.0290 mmol), CuI (66 mg, 0.348 mmol), DMSO (6 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 3.5 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 4) で精製し, 化合物 **129** (103 mg, 60%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1674, 1535, 1211, 1134, 1010  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (s,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 6.06 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.95 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.00 (quint,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.46 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.1, 172.9, 168.9, 155.7, 155.2 (d,  $J_{\text{CCF}_3}$  = 44.1 Hz), 149.2, 142.2, 140.3, 136.3, 135.2, 132.7, 131.4, 131.2, 130.8, 128.2, 127.8, 122.8, 117.3, 116.2 (q,  $J_{\text{CF}_3}$  = 269.4 Hz), 67.8, 61.7, 28.9, 26.2, 24.8, 21.1, 16.1, 14.4, 12.4; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -65.3; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 591 ( $M^+$ , 19), 544 (100), 514 (15); HRMS (EI) for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 591.1473 ( $M^+$ ), found 591.1482.

**S-Methyl 2-Methoxy-5-[(1E)-1-(2-methoxy-7-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarbothioate (130).** ヨウ化アリール **163** (115 mg, 0.380 mmol), 有機スタンナン **106** (239 mg, 0.376 mmol), CsF (171 mg, 1.13 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (43 mg, 0.038 mmol), CuI (86 mg, 0.451 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 1 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **130** (161 mg, 82%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1674, 1543, 1250 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 6.07 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.81 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.93 (quint,  $J$  = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.3, 173.6, 166.8, 163.6, 155.6, 149.0, 141.7, 140.7, 136.4, 135.4, 132.6, 131.4, 131.3, 130.9, 128.7, 128.3, 123.0, 117.4, 61.8, 58.5, 29.0, 26.6, 24.8, 21.1, 16.2, 12.5, 10.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 523 ( $M^+$ , 38), 479 (100), 426 (30), 378 (78), 350 (51), 337 (43); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 523.1600 ( $M^+$ ), found 523.1582

**S-Methyl Methoxy-5-[(1E)-1-(2-methoxy-7-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarbothioate (131).** ヨウ化アリール **163** (87 mg, 0.285 mmol), 有機スタンナン **61** (181 mg, 0.285 mmol), CsF (130 mg, 0.855 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (33 mg, 0.0285 mmol), CuI (65 mg, 0.342 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 2 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 3) で精製し, 化合物 **131** (98 mg, 66%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1674, 1543, 1250, 756 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.06 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.96 (quint,  $J$  = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.2, 179.3, 173.5, 167.0, 155.6, 146.0, 141.8, 140.6, 136.4, 135.4, 132.6, 131.4, 131.3, 130.9, 128.5, 128.3, 123.0, 117.5, 61.8, 58.5, 29.0, 26.6, 25.9, 21.1, 16.2, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 523 ( $M^+$ , 24), 476 (100), 419 (18), 378 (17), 337 (17); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 523.1600 ( $M^+$ ), found 523.1601.

**S-Methyl 2-Methoxy-5-[(1E)-1-(2-methoxy-7-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxa-diazol-2-yl]pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarbothioate (132).** ヨウ化アリール **163** (72 mg, 0.236

mmol), 有機スタンナン **104** (163 mg, 0.236 mmol), CsF (108 mg, 0.709 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27 mg, 0.024 mmol), CuI (54 mg, 0.284 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 2 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 3) で精製し, 化合物 **132** (65 mg, 48%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1674, 1543, 1168, 732 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.01 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 173.6, 169.0, 155.7, 155.2 (d, *J*<sub>CCF<sub>3</sub></sub> = 44.0 Hz), 149.1, 142.2, 140.5, 136.3, 135.2, 132.8, 131.5, 131.4, 130.9, 128.3, 127.9, 123.0, 117.5, 116.2 (q, *J*<sub>CF<sub>3</sub></sub> = 270.2 Hz), 61.8, 58.5, 29.0, 26.3, 24.8, 21.1, 16.1, 12.5; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -65.28; EIMS *m/z* (rel intensity) 577 (M<sup>+</sup>, 17), 530 (100), 337 (9.0); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 577.1323 (M<sup>+</sup>), found 577.1308.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-3-[[5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (133).** ヨウ化アリール **46** (84 mg, 0.291 mmol), 有機スタンナン **183** (185 mg, 0.291 mmol), CsF (133 mg, 0.873 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (34 mg, 0.029 mmol), CuI (66 mg, 0.349 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 5 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 4 : 1) で精製し, 化合物 **133** (48 mg, 37%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2927, 1777, 1471 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 164.4, 164.3, 156.1, 155.0, 143.8, 141.0, 137.7, 136.3, 134.0, 132.9, 131.6, 131.4, 128.3, 124.1, 124.0, 120.1, 104.9, 61.8, 31.6, 28.3, 24.6, 16.2, 14.5, 12.5, 11.0; EIMS *m/z* (rel intensity) 525 (M<sup>+</sup>, 1.2), 478 (13), 428 (100), 380 (28), 348 (95), 321 (57); HRMS (EI) for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 525.1392 (M<sup>+</sup>), found 525.1415.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(1E)-3-[[5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]sulfanyl]-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)prop-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (134).** ヨウ化アリール **119** (51 mg, 0.168 mmol), 有機スタンナン **183** (110 mg, 0.168 mmol), CsF (76 mg, 0.504 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19 mg, 0.017 mmol), CuI (38 mg, 0.202 mmol), DMSO (7 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 2.5 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc のみ, 5% MeOH-hexanes) で 2 回精製し, 化合物 **134** (55 mg, 61%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1702, 1474, 1225, 753 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 164.4, 164.3, 155.9, 155.1, 144.3, 136.4, 134.9, 134.3, 132.7, 131.5, 130.4, 128.4, 127.9, 124.2, 122.8, 119.0, 104.6, 61.8, 31.7, 29.8, 27.4, 24.6, 18.2, 16.2, 12.5, 10.9; EIMS *m/z* (rel intensity) 538 (M<sup>+</sup>, 2.5), 441 (28), 408 (100), 361 (73), 334 (39); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 538.1708 (M<sup>+</sup>), found 538.1703.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)-3-[[5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (137).** ヨウ化アリール **154** (82 mg, 0.266 mmol), 有機スタンナン **183** (174 mg, 0.266 mmol), CsF (121 mg, 0.798 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.027 mmol), CuI (61 mg, 0.319 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 1時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 1) で精製し, 化合物 **137** (69 mg, 48%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1681, 1458, 1227, 756 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 170.1, 169.2, 164.4, 156.1, 143.8, 140.2, 137.7, 136.4, 133.8, 132.0, 131.6, 128.4, 124.4, 123.6, 122.1, 107.1, 61.8, 31.6, 29.4, 24.7, 20.0, 16.0, 16.2, 12.5, 11.0; EIMS *m/z* (rel intensity) 541 (M<sup>+</sup>, 3.1), 444 (100), 396 (21), 364 (43), 337 (45); HRMS (EI) for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> 541.1164 (M<sup>+</sup>), found 541.1161.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(2-Ethoxy-7-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-3-[[5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (138).** ヨウ化アリール **162** (108 mg, 0.377 mmol), 有機スタンナン **183** (220 mg, 0.337 mmol), CsF (153 mg, 1.01 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 39 mg, 0.034 mmol), CuI (77 mg, 0.404 mmol), DMSO (4 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 1時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **138** (69 mg, 37%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1674, 1535, 1227, 756 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.57 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.62 (s, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.1, 173.0, 164.4, 164.3, 155.9, 149.2, 144.2, 139.7, 136.5, 134.3, 132.8, 131.8, 131.6, 131.0, 128.5, 123.8, 123.0, 117.6, 67.9, 61.8, 31.6, 24.4, 21.2, 16.2, 14.4, 12.5, 10.9; EIMS *m/z* (rel intensity) 555 (M<sup>+</sup>, 11), 458 (100), 378 (54), 350 (37); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> 555.1320 (M<sup>+</sup>), found 555.1330.

**S-Methyl 2-Methoxy-5-[(1E)-1-(2-methoxy-7-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pent-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarbothioate (139).** ヨウ化アリール **163** (115 mg, 0.376 mmol), 有機スタンナン **183** (239 mg, 0.376 mmol), CsF (171 mg, 1.13 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (43 mg, 0.038 mmol), CuI (86 mg, 0.451 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 1時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **139** (161 mg, 82%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1674, 1543, 1250, 733 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.30 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.2, 173.6, 164.5, 156.0, 149.1, 146.2, 144.2, 139.8, 136.5, 134.2, 132.8, 131.9, 131.6, 131.0, 128.5, 123.8,



123.1, 117.7, 61.8, 58.5, 31.6, 24.4, 21.1, 16.2, 12.5, 10.9; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 541 ( $M^+$ , 10), 444 (100), 396 (28), 364 (56), 337 (31); HRMS (EI) for  $C_{26}H_{27}N_3O_4S_3$  541.1164 ( $M^+$ ), found 541.1162.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-3-[[3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (140).** ヨウ化アリール **46** (94 mg, 0.324 mmol), 有機スタンナン **184** (206 mg, 0.324 mmol), CsF (148 mg, 0.972 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (37 mg, 0.032 mmol), CuI (74 mg, 0.389 mmol), DMSO (4 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 30 分間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 1) で精製し, 化合物 **140** (103 mg, 61%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2931, 1774, 1473  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 6.04 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 6H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  192.1, 176.7, 167.3, 156.1, 154.9, 144.0, 141.0, 137.7, 136.3, 133.8, 132.9, 131.5, 131.4, 128.4, 124.0, 123.9, 120.1, 104.8, 61.7, 31.7, 28.3, 25.3, 16.2, 14.5, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 525 ( $M^+$ , 1.6), 428 (45), 396 (50), 348 (100), 321 (65); HRMS (EI) for  $C_{26}H_{27}N_3O_5S_2$  525.1485 ( $M^+$ ), found 525.1400.

**S-Methyl 2-Methoxy-3-methyl-5-[(1E)-3-[[3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]-1-(1,3,7-trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)prop-1-en-1-yl]benzenecarbothioate (141).** ヨウ化アリール **119** (144 mg, 0.476 mmol), 有機スタンナン **184** (311 mg, 0.476 mmol), CsF (215 mg, 1.43 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (55 mg, 0.048 mmol), CuI (110 mg, 0.571 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 1 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 2) で精製し, 化合物 **141** (77 mg, 30%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2931, 1697, 1473, 1227, 756  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.04 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 6H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  192.2, 176.8, 167.3, 156.0, 155.1, 144.4, 136.4, 134.9, 134.2, 132.8, 131.5, 130.3, 128.5, 127.9, 124.2, 122.7, 119.0, 104.6, 61.8, 31.8, 29.8, 27.4, 25.3, 18.2, 16.2, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 538 ( $M^+$ , 13), 409 (100), 361 (48), 334 (54); HRMS (EI) for  $C_{27}H_{30}N_4O_4S_2$  538.1708 ( $M^+$ ), found 538.1701.

**S-Methyl 5-[(1Z)-1-(3-Cyanophenyl)-3-[[3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-2-Methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (142).** 3-Iosobenzonitrile (**48**) (80 mg, 0.347 mmol), 有機スタンナン **184** (227 mg, 0.347 mmol), CsF (158 mg, 1.04 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (40 mg, 0.035 mmol), CuI (80 mg, 0.416 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 20 分間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 2) で精製し, 化合物 **142** (59 mg, 35%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2231, 1674, 1580, 1237  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.56-7.40 (m, 4H), 7.37 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.16 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz,

2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.9, 176.6, 167.3, 156.4, 142.4, 142.2, 136.1, 133.3, 132.7, 131.8, 131.5, 131.2, 131.0, 129.2, 128.4, 126.1, 118.6, 112.6, 61.8, 31.5, 25.3, 16.2, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 465 ( $\text{M}^+$ , 3.6), 418 (100), 368 (58), 288 (55), 261 (48), 98 (18), 75 (44); HRMS (EI) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  465.1181 ( $\text{M}^+$ ), found 465.1191.

**S-Methyl 5-[(1Z)-1-(4-Cyanophenyl)-3-[[3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (143).** 4-Iosobenzonitrile (**49**) (73 mg, 0.319 mmol), 有機スタンナン **184** (203 mg, 0.319 mmol), CsF (145 mg, 0.957 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (37 mg, 0.032 mmol), CuI (73 mg, 0.383 mmol), DMSO (6 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 45 分間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 2) で精製し, 化合物 **143** (77 mg, 52%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 2229, 1674, 1234, 756  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.43 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.0, 176.5, 167.3, 156.4, 145.5, 142.7, 136.1, 133.3, 132.7, 132.1, 131.8, 128.4, 128.0, 123.9, 118.7, 111.3, 61.8, 31.6, 25.4, 16.2, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 465 ( $\text{M}^+$ , 1.4), 418 (100), 368 (57), 288 (53), 261 (42), 261 (42), 75 (36); HRMS (EI) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  465.1181 ( $\text{M}^+$ ), found 465.1163.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(3,7-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)-3-[[3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (144).** ヨウ化アリール **154** (87 mg, 0.285 mmol), 有機スタンナン **184** (186 mg, 0.285 mmol), CsF (130 mg, 0.855 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (33 mg, 0.029 mmol), CuI (65 mg, 0.342 mmol), DMSO (5 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 30 分間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 2 : 3) で精製し, 化合物 **144** (52 mg, 34%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1681, 1458, 1234, 756  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 6.10 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.43 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31-2.30 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.1, 176.7, 170.1, 167.3, 156.2, 144.0, 140.1, 137.7, 136.3, 133.7, 133.0, 132.0, 131.6, 128.4, 124.3, 123.6, 122.1, 107.0, 61.8, 31.7, 29.3, 25.4, 20.0, 16.2, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 541 ( $\text{M}^+$ , 6.1), 444 (64), 412 (56), 364 (100), 337 (85); HRMS (EI) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3$  541.1164 ( $\text{M}^+$ ), found 541.1157.

**S-Methyl 5-[(1E)-1-(2-Ethoxy-7-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-3-[[3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-2-methoxy-3-methylbenzenecarbothioate (145).** ヨウ化アリール **162** (143 mg, 0.448 mmol), 有機スタンナン **184** (293 mg, 0.448 mmol), CsF (204 mg, 1.34 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (52 mg, 0.045 mmol), CuI (104 mg, 0.538 mmol), DMSO (10 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 室温で 1 時間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 2) で精製し, 化合物 **145** (89 mg, 36%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1674, 1535, 1234, 756  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 6.13 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.1, 176.8, 173.0, 167.3, 156.0, 149.2, 144.4, 140.0, 136.4, 134.1, 132.8, 131.8, 131.5, 130.9, 129.5, 123.7, 123.0, 117.6, 67.9, 61.8, 31.7, 25.1, 21.2, 16.2, 14.4, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 555 ( $M^+$ , 16), 458 (100), 426 (51), 378 (89), 350 (49); HRMS (EI) for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> 555.1320 ( $M^+$ ), found 555.1326.

**S-Methyl 2-Methoxy-5-[(1E)-1-(2-methoxy-7-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-3-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]prop-1-en-1-yl]-3-methylbenzenecarbothioate (146).** ヨウ化アリール **163** (140 mg, 0.46 mmol), 有機スタンナン **184** (300 mg, 0.459 mmol), CsF (209 mg, 1.38 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53 mg, 0.0459 mmol), CuI (105 mg, 0.551 mmol), DMSO (7 mL) を用い, Stille Coupling の一般操作法に従った. 40 分間攪拌した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : hexane = 1 : 2) で精製し, 化合物 **146** (94 mg, 37%) を得た. 無色油状物. IR (neat) 1674, 1543, 1450, 756 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.14 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.1, 176.7, 173.6, 167.3, 156.0, 149.1, 144.3, 139.8, 136.4, 134.1, 132.8, 131.9, 131.5, 131.0, 128.5, 123.8, 123.1, 117.7, 61.8, 58.5, 31.6, 25.1, 21.1, 16.2, 12.5, 11.5; EIMS  $m/z$  (rel intensity) 541 ( $M^+$ , 11), 444 (61), 412 (39), 364 (100), 337 (41); HRMS (EI) for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> 541.1164 ( $M^+$ ), found 541.1171.

## 分子モデリングと FMO 計算

### 第 1 章

化合物 **6** と逆転写酵素の共結晶構造 (pdb code: 3irx) は, PDB\_REDO サイトから fully optimized structure をダウンロードした<sup>102</sup>. Sybyl-X 2.1.1 分子モデリングソフトウェア (Tripos Inc. Louis, MO) を用いて, 3irx の複合体構造に水素原子を付加し, MMFF94 電荷と MMFF94s 力場<sup>103</sup>で水素のみを構造最適化した. 化合物 **22** もしくは **33** が結合する仮想的なモデルは, 3irx 構造の化合物 **6** に対する **22** もしくは **33** の重ね合わせにより作成した. これらの複合体構造は, エネルギー勾配収束条件を 0.05 kcal mol<sup>-1</sup> Å<sup>-1</sup> とし, 化合物から 4 Å のアミノ酸残基に対して Powell 法で最適化した. FMO 計算の実行ファイルは, C $\alpha$ で分割した 1 残基とリガンドを各々 1 つのフラグメントとして, Facio ソフトウェア<sup>104</sup>,<sup>105</sup>を用いて作成した. 全ての FMO 計算は, リガンドから 20 Å の範囲にある複合体構造 (約 200 残基) に対して, GAMESS プログラム (Dec 2014 version, 2.00 GHz 12 core Intel Xeon CPU)<sup>106</sup>を用いて実行した. 計算条件が RI-MP2 / 6-31G(d)のとき, 各々の複合体構造の計算時間は約 20 時間だった.

### 第 2 章

各種リガンドを有する複合体構造は PDB サイトからダウンロードし, Sybyl-X 2.1.1 分子モデリングソフトウェアを用いて, 水素原子を複合体構造に付加した. タンパク質を Amber7ff99 力場<sup>107</sup>, リガンドを Gasteiger-Huckel 力場<sup>108</sup>に設定し, 水素のみを構造最適化した. これらの複合体構造は, エネルギー勾配収束条件を  $0.05 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$  とし, 複合体全体を Powell 法で最適化した. FMO 計算の実行ファイルは, C $\alpha$ で分割した 1 残基とリガンドを各々 1 つのフラグメントとして, Facio ソフトウェアを用いて作成した. 全ての FMO 計算は, リガンドから 20  $\text{\AA}$  の範囲にある複合体構造 (約 200 残基) に対して, GAMESS プログラム (Dec 2014 version, 2.00 GHz 12 core Intel Xeon CPU) を用いて実行した. 計算条件が RI-MP2 / 6-31G(d)のとき, 各々の複合体構造の計算時間は約 20 時間だった.

### 第 3 章

化合物 **89** が結合する仮想的なモデルは, Sybyl-X 2.1.1 分子モデリングソフトウェアを用いて, 水素原子を付加した 3irx の複合体構造の化合物 **6** に **89** を重ね合わせた. これらの複合体構造は, エネルギー勾配収束条件を  $0.1 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$  とし, learpc.ff14SB 力場<sup>109</sup>を用いて複合体全体を最適化した (AMBER14 プログラム<sup>110</sup>). FMO 計算の実行ファイルは, C $\alpha$ で分割した 1 残基とリガンドを各々 1 つのフラグメントとして, Facio ソフトウェアを用いて作成した. 全ての FMO 計算は, リガンドから 20  $\text{\AA}$  の範囲にある複合体構造 (約 200 残基) に対して, GAMESS プログラム (Dec 2014 version, 2.00 GHz 12 core Intel Xeon CPU) を用いて実行した. 計算条件が RI-MP2 / 6-31G(d)のとき, 各々の複合体構造の計算時間は約 20 時間だった.

### 第 4 章

アミノ酸残基が変異していない逆転写酵素に対する化合物 **6**, **97-98** の複合体構造は, Sybyl-2.1.1 分子モデリングソフトウェアを用いて, 水素原子を付加した 3irx の複合体構造の化合物 **6** に重ね合わせた. 耐性変異アミノ酸を有する逆転写酵素の仮想モデルを作成するために, AMBER 14 プログラムを用いて, Lys103 と Tyr181 を各々 Asn と Cys に変換した. これら変異アミノ酸残基を動かしながら, GOLD プログラム<sup>111</sup>を用いてドッキングシミュレーションを行い, 最もドッキングスコア値の高い立体配座を変異逆転写酵素に対する化合物 **6**, **10**, **89**, **97-99** の複合体構造とした. 全ての複合体構造は, エネルギー勾配収束条件を  $0.1 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$  とし, learpc.ff14SB 力場を用いて複合体全体を最適化した (AMBER14 プログラム). FMO 計算の実行ファイルは, C $\alpha$ で分割した 1 残基とリガンドを各々 1 つのフラグメントとして, Facio ソフトウェアを用いて作成した. 全ての FMO 計算は, リガンドから 20  $\text{\AA}$  の範囲にある複合体構造 (約 200 残基) に対して, GAMESS プログラム (Dec 2014 version, 2.00 GHz 12 core Intel Xeon CPU) を用いて実行した. 計算条件が RI-MP2 / 6-31G(d)のとき, 各々の複合体構造の計算時間は約 20 時間だった.

## 引用文献

1. *Fact sheet: 2014 Statistics; Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; (UNAIDS)/WHO*, 2015.
2. Mehellou, Y.; De Clercq, E. Twenty-six years of anti-HIV drug discovery: Where do we stand and where do we go? *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 521-538.
3. Kumari, G.; Singh, R. K. Highly active antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS patients: Current status and future prospects and the indian scenario. *HIV & AIDS Review* **2012**, *11*, 5-14.
4. Chomont, N.; El-Far, M.; Ancuta, P.; Trautmann, L.; Procopio, F. A.; Yassine-Diab, B.; Boucher, G.; Boulassel, M.-R. Ghattas, G.; Brenchley, J. M.; Schacker, T. W.; Hill, B. J.; Douek, D. C.; Routy, J.-P.; Haddad, E. K.; Sékaly, R.-P. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat. Med.* **2009**, *15*, 893-901.
5. The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study. *AIDS* **2010**, *24*, 1537-1548.
6. Silverberg, M. J.; Chao, C.; Leyden, W. A.; Xu, L.; Horberg, M. A.; Klein, D.; Towner, W. J.; Dubrow, R.; Quesenberry, C. P., Jr.; Neugebauer, R. S.; Abrams, D. I. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2011**, *30*, 2551-2559.
7. Fauci, A. S. The AIDS epidemic. Considerations for the 21st century. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 1046-1050.
8. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents; Department of Health and Human Services. 2015.  
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> (accessed November 6, 2015).
9. Finzi, D.; Blankson, J.; Siliciano, J.; Margolick, J. B.; Chadwick, K.; Pierson, T.; Smith, K.; Lisiewicz, J.; Lori, F.; Flexner, C.; Quinn, T. C.; Chaisson, R. E.; Rosenberg, E.; Walker, B.; Gange, S.; Gallant, J.; Siliciano, R. F. Latent infection of CD4<sup>+</sup> T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat. Med.* **1999**, *5*, 512-517.
10. Bangsberg, D. R.; Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *43*, 939-941.
11. Gardner, E. M.; McLees, M. P.; Steiner, J. F.; del Rio, C.; Burman, W. J. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *52*, 793-800.
12. Riddler, S. A.; Haubrich, R.; DiRienzo, A. G.; Peeples, L.; Powderly, W. G.; Klingman, K. L.; Garren, K. W.; George, T.; Rooney, J. F.; Brizz, B.; Lalloo, U. G.; Murohy, R.; Swindells, S.; Havlir, D.; Mellors, J. W. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 2095-2106.
13. Monforte, A. D.; Lepri, A. C.; Rezza, G.; Pezzotti, P.; Antinori, A.; Phillips, A. N.; Angarano, G.; Colangeli, V.; Luca, A. D.; Ippolito, G.; Caggese, L.; Soscia, F.; Filice, G.; Gritti, F.; Narciso, P.; Tirelli, U.; Moroni,

- M. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. *AIDS* **2000**, *14*, 499-507.
14. Mocroft, A.; Youle, M.; Moore, A.; Sabin, C. A.; Madge, S.; Lepri, A. C.; Tyrer, M.; Chaloner, C.; Wilson, D.; Loveday, C.; Johnson, M. A.; Phillips, A. N. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* **2001**, *15*, 185-194.
  15. Cortez, K. J.; Maldarelli, F. Clinical management of HIV drug resistance. *Viruses* **2011**, *3*, 347-378.
  16. Wensing, A. M.; Calvez, V.; Günthard, H. F.; Johnson, V. A.; Paredes, R.; Pillay, D.; Shafer, R. W.; Richman, D. D. 2015 Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir. Med.* **2015**, *23*, 132-141.
  17. Hattori, J.; Shiino, T.; Gatanaga, H.; Yoshida, S.; Watanabe, D.; Minami, R.; Sadamasu, K.; Kondo, M.; Mori, H.; Ueda, M.; Tateyama, M.; Ueda, A.; Kato, S.; Ito, T.; Oie, M.; Takata, N.; Hayashida, T.; Nagashima, M.; Matsuda, M.; Ibe, S.; Ota, Y.; Sasaki, S.; Ishigatsubo, Y.; Tanabe, Y.; Koga, I.; Kojima, Y.; Yamamoto, M.; Fujita, J.; Yokomaku, Y.; Koike, T.; Shirasaka, T.; Oka, S.; Sugiura, W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.* **2010**, *88*, 72-79.
  18. Kieffer, T. L.; Finucane, M. M.; Nettles, R. E.; Quinn, T. C.; Broman, K. W.; Ray, S. C.; Persaud, D.; Siliciano, R. F. Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: Virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *J. Infect. Dis.* **2004**, *189*, 1452-1465.
  19. Biswas, H. A. AIDS epidemic worldwide and the millennium development strategies: A light for lives. *HIV & AIDS Review* **2012**, *11*, 87-94.
  20. Das, K.; Martinez, S. E.; Bauman, J. D.; Arnold, E. HIV-1 reverse transcriptase complex with DNA and nevirapine reveals nonnucleoside inhibition mechanism. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2012**, *19*, 153-259.
  21. Paris, K. A.; Haq, O.; Felts, A. K.; Das, K.; Arnold, E.; Levy, R. M. Conformational landscape of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase non-nucleoside inhibitor binding pocket: Lessons for inhibitor design from a cluster analysis of many crystal structures. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6413-6420.
  22. Brandt, P.; Geitmann, M.; Danielson, U. H. Deconstruction of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 for exploration of the optimization landscape of fragments. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 709-718.
  23. HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン. 2016 年 7 月改訂.
  24. Mollan, K. R.; Smurzynski, M.; Eron, J. J.; Daar, E. S.; Campbell, T. B.; Sax, P. E.; Gulick, R. M.; Na, L.; O'Keefe, L.; Robertson, K. R.; Tierney, C. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk of suicidal ideation, attempted, or completed suicide. *Ann. Intern. Med.* **2014**, *161*, 1-10.
  25. Napoli, A. A.; Wood, J. J.; Coumbis, J. J.; Soitkar, A. M.; Seekins, D. W.; Tilson, H. H. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using

- the FAERS database. *J. Int. AIDS Soc.* **2014**, *17*, 19214.
26. Domaal, R. A.; Demeter, L. M. Structural and biochemical effects of human immunodeficiency virus mutants resistant to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2004**, *36*, 1735-1751.
  27. Melikian, G. L.; Rhee, S.-Y.; Varghese, V.; Porter, D.; White, K.; Taylor, J.; Towner, W.; Troia, P.; Burack, J.; DeJesus, E.; Robbins, G. K.; Razzeca, K.; Kagan, R.; Lui, T. F.; Fessel, W. J.; Israelski, D.; Shafer, R. W. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**, *69*, 12-20.
  28. Lubber, A. D. Genetic barriers to resistance and impact on clinical response. *MedGenMed.* **2005**, *7*, 69-81.
  29. Wang, L.; Tian, Y.; Chen, W.; Liu, H.; Zhan, P.; Li, D.; Liu, H.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Liu, X. Fused heterocycles bearing bridgehead nitrogen as potent HIV-1 NNRTIs. Part 2: Discovery of novel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines using a structure-guided core-refining approach. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 293-303.
  30. Madruga, J. V.; Cahn, P.; Grinsztejn, B.; Haubrich, R.; Lalezari, J.; Mills, A.; Pialoux, G.; Wilkin, T.; Peeters, M.; Vingerhoets, J.; de Smedt, G.; Leopold, L.; Trefiglio, R.; Woodfall, B. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* **2007**, *370*, 29-38.
  31. Das, K.; Clark, A. D., Jr.; Lewi, P. J.; Heeres, J.; de Jonge, M. R.; Koymans, L. M. H.; Vinkers, H. M.; Daeyaert, F.; Ludovici, D. W.; Kukla, M. J.; De Corte, B.; Kavash, R. W.; Ho, C. Y.; Ye, H.; Lichtenstein, M. A.; Andries, K.; Pauwels, R.; de B  thune, M.-P.; Boyer, P. L.; Clark, P.; Hughes, S. H.; Janssen, P. A. J.; Arnold, E. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (Etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2550-2560.
  32. Cushman, M.; Golebiewski, W. M.; Graham, L.; Turpin, J. A.; Rice, W. G.; Fliakas-Boltz, V.; Buckheit, R. W., Jr. Synthesis and biological evaluation of certain alkenyldiarylmethanes as anti-HIV-1 agents which act as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3217-3227.
  33. Casimiro-Garcia, A.; Micklatcher, M.; Turpin, J. A.; Stup, T. L.; Watson, K.; Buckheit, R. W., Jr.; Cushman, M. Novel modifications in the alkenyldiarylmethane (ADAM) series of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4861-4874.
  34. Xu, G.; Micklatcher, M.; Silvestri, M. A.; Hartman, T. L.; Burrier, J.; Osterling, M. C.; Wargo, H.; Turpin, J. A.; Buckheit, R. W., Jr.; Cushman, M. The biological effects of structural variation at the meta position of the aromatic rings and at the end of the alkenyl chain in the alkenyldiarylmethane series of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4092-4113.
  35. Deng, B.-L.; Hartman, T. L.; Buckheit, R. W., Jr.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Cushman, M.

- Replacement of the metabolically labile methyl esters in the alkenyldiarylmethane series of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with isoxazolone, isoxazole, oxazolone, or cyano substituents. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5316-5323.
36. Cullen, M. D.; Deng, B.-L.; Hartman, T. L.; Watson, K. M.; Buckheit, R. W., Jr.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Cushman, M. Synthesis and biological evaluation of alkenyldiarylmethane HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that possess increased hydrolytic stability. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4854-4867.
  37. Sakamoto, T.; Cullen, M. D.; Hartman, T. L.; Watson, K. M.; Buckheit, R. W., Jr.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Cushman, M. Synthesis and anti-HIV activity of new metabolically stable alkenyldiarylmethane non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors incorporating *N*-methoxy imidoyl halide and 1,2,4-oxadiazole systems. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3314-3321.
  38. Cullen, M. D.; Ho, W. C.; Bauman, J. D.; Das, K.; Arnold, E.; Hartman, T. L.; Watson, K. M.; Buckheit, R. W., Jr.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Cushman, M. Crystallographic study of a novel subnanomolar inhibitor provides insight on the binding interactions of alkenyldiarylmethanes with human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6467-6473.
  39. Wermuth, C.-G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC recommendations 1997). *Annu. Rep. Med. Chem.* **1998**, *33*, 385-395.
  40. Steind, T. M.; Schuster, D.; Laggner, C.; Langer, T. Parallel screening: A novel concept in pharmacophore modeling and virtual screening. *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, *46*, 2146-2157.
  41. Pathak, D.; Chadha, N.; Silakari, O. Identification of non-resistant ROS-1 inhibitors using structure based pharmacophore analysis. *J. Mol. Graph. Model.* **2016**, *70*, 85-93.
  42. D. Fedorov and K. Kitaura 2009. The fragment molecular orbital method. CRC Press: Boca Raton.
  43. Fedorov, D. G.; Kitaura, K. Extending the power of quantum chemistry to large systems with the fragment molecular orbital method. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 6904-6914.
  44. Fedorov, D. G.; Kitaura, K. Pair interaction energy decomposition analysis. *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 222-237.
  45. Xu, G.; Kannan, A.; Hartman, T. L.; Wargo, H.; Watson, K.; Turpin, J. A.; Buckheit, R. W., Jr.; Johnson, A. A.; ves Pommier, Y.; Cushman, M. Synthesis of substituted diarylmethylenepiperidines (DAMPs), a novel class of anti-HIV agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2807-2816.
  46. Xu, G.; Hartman, T. L.; Wargo, H.; Turpin, J. A.; Buckheit, R. W., Jr.; Cushman, M. Synthesis of alkenyldiarylmethane (ADAM) non-nucleoside HIV-1 neverse nranscriptase inhibitors with non-identical aromatic rings. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 283-290.
  47. Deng, B.-L.; Hartman, T. L.; Buckheit, R. W., Jr.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Fanwick, P. E.; Cushman, M. Synthesis, anti-HIV activity, and metabolic stability of new alkenyldiarylmethane HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6140-6155.
  48. Deng, B.-L.; Cullen, M. D.; Zhou, Z.; Hartman, T. L.; Buckheit, R. W., Jr.; Pannecouque, C.; De Clercq,



- E.; Fanwick, P. E.; Cushman, M. Synthesis and anti-HIV activity of new alkenyldiarylmethane (ADAM) non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) incorporating benzoxazolone and benzisoxazole rings. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2366-2374.
49. Xu, G.; Loftus, T. L.; Wargo, H.; Turpin, J. A.; Buckheit, R. W., Jr.; Cushman, M. Solid-phase synthesis of the alkenyldiarylmethane (ADAM) series of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5958-5964.
  50. Dolliver, D. D.; Bhattarai, B. T.; Pandey, A.; Lanier, M. L.; Bordelon, A. S.; Adhikari, S.; Dinser, J. A.; Flowers, P. F.; Wills, V. S.; Schneider, C. L. Stereospecific Suzuki, Sonogashira, and Negishi coupling reactions of *N*-alkoxyimidoyl iodides and bromides. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3676-3687.
  51. Ueda, M.; Sugita, S.; Aoi, N.; Sato, A.; Ikeda, Y.; Ito, Y.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, O. Palladium-catalyzed cross coupling reaction of *N*-alkoxyimidoyl bromides and its application to one-pot synthesis of *N*-arylamines. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1206-1208.
  52. Lukin, K.; Kishore, V.; Gordon, T. Development of a scalable synthesis of oxadiazole based S1P<sub>1</sub> receptor agonists. *Org. Process. Res. Dev.* **2013**, *17*, 666-671.
  53. White, J. D.; Hrnčiar, P. Synthesis of polyhydroxylated pyrrolizidine alkaloids of the alexine family by tandem ring-closing metathesis-transannular cyclization. (+)-australine. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129-9142.
  54. Buckheit, R. W., Jr.; Hollingshead, M. G.; Germany-Decker, J.; White, E. L.; McMahon, J. B.; Allen, L. B.; Roxx, L. J.; Decker, W. D.; Westbrook, L.; Shannon, W. M.; Bader, J. P.; Boyd, M. R. Thiazolobenzimidazole: Biological and biochemical anti-retroviral activity of a new nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antiviral Res.* **1993**, *21*, 247.
  55. Buckheit, R. W., Jr.; Fliakas-Boltz, V.; Decker, W. D.; Robertson, J. L.; Stup, T. L.; Pyle, C. A.; White, E. L.; McMahon, J. B.; Currens, M. J.; Boyd, M. R.; Bader, J. P. Comparative anti-HIV evaluation of diverse HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitor-resistant virus isolates demonstrates the existence of distinct phenotypic subgroups. *Antiviral Res.* **1995**, *26*, 117-132.
  56. Rice, W. G.; Bader, J. P. Discovery and in vitro development of AIDS antiviral drugs as biopharmaceuticals. *Adv. Pharmacol.* **1995**, *6*, 389-438.
  57. Pauwels, R.; Balzarini, J.; Baba, M.; Snoeck, R.; Schols, D.; Herdewijn, P.; Desmyter, J.; De Clercq, E. Rapid and automated terazolium-based colorimetric assay for detection of anti-HIV compounds. *J. Virol. Methods* **1988**, *20*, 309-321.
  58. Auwerx, J.; North, T. W.; Preston, B. D.; Klarmann, G. J.; De Clercq, E.; Balzarini, J. Chimeric human immunodeficiency virus type 1 and feline immunodeficiency virus reverse transcriptases: role of the subunits in resistance/sensitivity to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 400-406.
  59. Singer, V. L.; Jones, L. J.; Yue, S. T.; and Haugland, R. P. Characterization of PicoGreen reagent and development of a fluorescence-based solution assay for double-stranded DNA quantitation. *Anal. Biochem.*

**1997**, 249, 228-238.

60. Corbau, R.; Mori, J.; Phillips, C.; Fishburn, L.; Martin, A.; Mowbray, C.; Panton, W.; Smith-Burchnell, C.; Thornberry, A.; Ringrose, H.; Knöchel, T. Irving, S.; Westby, M.; Wood, A.; Perros, M. Lersivirine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor with activity against drug-resistant human immunodeficiency virus type1. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, 54, 4451-4463.
61. Hoshi, A.; Sakamoto, T.; Takayama, J.; Xuan, M.; Okazaki, M.; Hartman, T. L.; Buckheit, R. W., Jr.; Pannecouque, C.; Cushman, M. Systematic evaluation of methyl ester bioisosteres in the context of developing alkenyldiarylmethanes (ADAMs) as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for anti-HIV-1 chemotherapy. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 3006-3022.
62. Ren, J.; Milton, J.; Weaver, K. L.; Short, S. A.; Stuart, D. I.; Stammers, D. K. Structural basis for the resilience of Efavirenz (DMP-266) to drug resistance mutations in HIV-1 reverse transcriptase. *Structure* **2000**, 8, 1089-1094.
63. Esnouf, R. M.; Ren, J.; Hopkins, A. L.; Ross, C. K.; Yvonne Jones, E.; Stammers, D. K.; Stuart, D. I. Unique features in the structure of the complex between HIV-1 reverse transcriptase and the bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) U-90152 explain resistance mutations for this nonnucleoside inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 3984-3989.
64. Das, K.; Bauman, J. D.; Clark, A. D., Jr.; Frenkel, Y. V.; Lewi, P. J.; Shatkin, A. J.; Hughes, S. H.; Arnold, E. High-resolution structures of HIV-1 reverse transcriptase/TMC278 complexes: Strategic flexibility explains potency against resistance mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, 105, 1466-1471.
65. Lansdon, E. B.; Brendza, K. M.; Hung, M.; Wang, R.; Mukund, S.; Jin, D.; Birkus, G.; Kutty, N.; Liu, X. Crystal structures of HIV-1 reverse transcriptase with Etravirine (TMC125) and Rilpivirine (TMC278): implications for drug design. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4295-4299.
66. Zauhar, R. J.; Colbert, C. L.; Morgan, R. S.; Welsh, W. J. Evidence for a strong sulfur-aromatic interaction derived from crystallographic data. *Biopolymers* **2000**, 53, 233-248.
67. Cordoní, A.; Gómez-Tamayo, J. C.; Gigoux, V.; Fourmy, D. Sulfur-containing amino acids in 7TMRs: molecular gears for pharmacology and function. *Trends Pharmacol. Sci.* **2013**, 34, 320-331.
68. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision

C.01, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

69. Vereshchagin, L. I.; Verkhozina, O. N.; Pokatilov, F. A.; Strunevich, S. K.; Proidakov, A. G.; Kizhnyaev, V. N. Reaction of 5-substituted tetrazoles with trifluoroacetic anhydride. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1709-1714.
70. Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. Synthesis of annelated substituted bipyridines and terpyridines by cobalt(I)-catalyzed [2 + 2 + 2] cycloaddition. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4189-4192.
71. Mangette, J. E.; Johnson, M. R.; Le, V.-D.; Shenoy, R. A.; Roark, H.; Stier, M.; Belliotti, T.; Capiris, T.; Guzzo, P. R. The preparation of optically active  $\alpha$ -amino 4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ones from optically active  $\alpha$ -amino acids. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9536-9541.
72. Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N. Fluorinated heterocyclic compounds. An expedient route to 5-perfluoroalkyl-1,2,4-triazoles via an unusual hydrazinolysis of 5-perfluoroalkyl-1,2,4-oxadiazoles: First examples of an ANRORC-like reaction in 1,2,4-oxadiazole derivatives. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 605-608.
73. Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Lanza, C. Z.; Spinelli, D. Fluorinated heterocyclic compounds - The first example of an irreversible ring-degenerate rearrangement on five-membered heterocycles by attack of an external bidentate nucleophile. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 974-980.
74. Carpita, A.; Mannocci, L.; Rossi, R. Silver(I)-catalysed protodesilylation of 1-(trimethylsilyl)-1-alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1859-1864.
75. Marterer, W.; Prikoszovich, W.; Wiss, J.; Prashad, M. The nitration of 8-methylquinoxalines in mixed acid. *Org. Process Rev. Dev.* **2003**, *7*, 318-323.
76. Nimgirawath, S.; Udomputtimekakul, P.; Taechowisan, T.; Wanbanjob, A.; Shen, Y. First total syntheses of ( $\pm$ )-isopiline, ( $\pm$ )-preocoteine, ( $\pm$ )-oureguattidine and ( $\pm$ )-3-methoxynordomesticine and the biological activities of ( $\pm$ )-3-methoxynordomesticine. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 368-376.
77. Wright, W. B., Jr. *N,N'*-Carbonyldiimidazole as a reagent for the preparation of five-membered heterocycles. *J. Heterocyclic Chem.* **1965**, *2*, 41-43.
78. Vernin, G.; Domlog, H.; Siv, C.; Metzger, J. El-Shafei, A. K. Synthesis of 1-alkyl and 1,3-dialkyl-2-benzimidazolones from 1-alkenyl-2-benzimidazolones using phase-transfer catalysis technique. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 85-89.
79. Lu, Y.; Taylor, R. T. Syntheses of oxazolidinone, imidazolidinone and thiazolidinone derivatives using a polymer-supported diphenylphosphoryl azide. *Heterocycles* **2004**, *62*, 869-876.
80. Biftu, T.; Scapin, G.; Singh, S.; Feng, D.; Becker, J. W.; Eiermann, G.; He, H.; Lyons, K.; Patel, S.; Petrov, A.; Sinha-Roy, R.; Zhang, B.; Wu, J.; Zhang, X.; Doss, G. A.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. Rational design of a novel, potent, and orally bioavailable cyclohexylamine DPP-4 inhibitor by application of molecular modeling and X-ray crystallography of sitagliptin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3384-3387.
81. Wang, J. L.; Limburg, D.; Graneto, M. J.; Springer, J.; Hamper, J. R. B.; Liao, S.; Pawlitz, J. L.; Kurumbail, R. G.; Maziasz, T.; Talley, J. J.; Kiefer, J. R.; Carter, J. The novel benzopyran class of selective

- cyclooxygenase-2 inhibitors. Part 2: The second clinical candidate having a shorter and favorable human half-life. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7159-7163.
82. Gallardo, I.; Guirado, G.; Marquet, J. Nucleophilic aromatic substitution for heteroatoms: An oxidative electrochemical approach. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2548-2555.
  83. El-Hamouly, W. S.; Amine, K. M. Abbas, E. M. H.; Abdel-Maguid, E. A. Synthesis and antimicrobial activity of some 3-substituted-5,6-dimethoxy-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-2-one. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1629-1634.
  84. Winn, M.; Reilly, E. B.; Liu, G.; Huth, J. R.; Jae, H.-S.; Freeman, J.; Pei, Z.; Xin, Z.; Lynch, J.; Kester, J.; von Geldern, T. W.; Leitz, S.; DeVries, P.; Dickinson, R.; Mussatto, D.; Okasinski, G. F. Discovery of novel *p*-arylthio cinnamides as antagonists of leukocyte function-associated antigen-1/intercellular adhesion molecule-1 interaction. 4. Structure-activity relationship of substituents on the benzene ring of the cinnamide. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4393-4403.
  85. Sridhar, R.; Perumal, P. T.; A novel method for the synthesis of 2(3*H*)-benzimidazolones, 2(3*H*)-benzoxazolone, and 2(3*H*)-benzothiazolone via in situ generated ortho-substituted benzoic acid azides. Application of ammonium azide and vilsmeier complex for acid azide generation. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 735-742.
  86. Kim, S.-H.; Tokarski, J. S.; Leavitt, K. J.; Fink, B. E.; Salvati, M. E.; Moquim, R.; Obermeier, M. T.; Trainor, G. L.; Vite, G. G.; Stadnick, L. K.; Lippy, J. S.; You, D.; Lorenzi, M. V.; Chen, P. Identification of 2-amino-5-(thioaryl)thiazoles as inhibitors of nerve growth factor receptor TrkA. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 634-639.
  87. Ishibashi, Y.; Miyata, K.; Kitamura, M. (9*H*-Fluoren-9-yl)methanesulfonyl (Fms): An amino protecting group complementary to Fmoc. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *22*, 4201-4204.
  88. Allen, C. F.; MacKay, D. D. Thiosalicylic acid. *Organic Synth.* **1932**, *12*, 76-79.
  89. Nawrat, C. C.; Moody, C. J. Total synthesis of mevashuntin. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1484-1487.
  90. Sapountzis, I.; Dube, H.; Lewis, R.; Gommermann, N.; Knochel, P. Synthesis of functionalized nitroaryl magnesium halides via an iodine-magnesium exchange. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2445-2454.
  91. Wang, M.-G.; Yu, H.; Wu, J.; Shang, Z.-C. Copper-catalyzed C-N cross-coupling of substituted 2-halobenzoates with secondary acyclic amides. *Synthesis* **2013**, *45*, 1955-1964.
  92. Stanetty, P.; Krumpak, B. Novel synthesis of benzothiazole derivatives via directed lithiation and aryne-mediated cyclization followed by quenching with electrophiles. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5130-5133.
  93. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Barbosa, D. M.; Ramos, P. J. R. S.; Rêgo Gonsalves, A. M. D.; Gilchrist, T. L.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silvares, M. R.; Alte da Veiga, L. Intramolecular dipolar cycloaddition reaction of 5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*c*]oxazol-4-ium-1-olates: Synthesis of chiral 1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **1999**, *1*, 1219-1223.
  94. Kudelko, A. The synthesis of bis(1,3,4-oxadiazol-2-yl-phenylmethyl)sulfides and other related 1,3,4-oxadiazoles from 1,1'-diphenylthiodiacetic acid dihydrazide and triethyl orthoesters. *Tetrahedron*

- 2011**, 67, 8502-8508.
95. Sato, K.; Yoshimura, T.; Shindo, M.; Shishido, K. Total synthesis of (–)-heliannuol E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 309-314.
  96. Majmudar, J. D.; Morrison-Logue, A.; Song, J.; Hrycyna, C. A.; Gibbs, R. A. Identification of a novel nanomolar inhibitor of hCmt *via* a carboxylate replacement approach. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 1125-1137.
  97. Castanheiro, T.; Donnard, M.; Gulea, M.; Suffert, J. Cyclocarbopalladation/Cross-coupling cascade reactions in sulfide series: Access to sulfur heterocycles. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3060-3063.
  98. Kikionis, S.; Prousis, K. C.; Detsi, A.; Igglessi-Markopoulou, O. A novel synthetic approach to the thiotetronic ring system, the key intermediate for thiolactomycin analogues. *ARKIVOC* **2006**, 12, 28-37.
  99. Effenberger, K.; Breyer, S.; Schobert, R. Modulation of doxorubicin activity in cancer by conjugation with fatty acyl and terpenyl hydrazones. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1947-1954.
  100. Russell, M. G. N.; Carling, R. W.; Atack, J. R.; Bromidge, F. A.; Cook, S. M.; Hunt, P.; Isted, C.; Lucas, M.; McKernan, R. M.; Mitchinson, A.; Moore, K. W.; Narquizian, R.; Macaulay, A. J.; Thomas, D.; Thompson, S.-A.; Wafford, K. A.; Castro, J. L. Discovery of functionally selective 7,8,9,10-tetrahydro-7,10-ethano-1,2,4-triazolo[3,4- $\alpha$ ]phthalazines as GABA<sub>A</sub> receptor agonists at the  $\alpha_3$  subunit. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1367-1383.
  101. Clive, D. L. J.; Hisaindee, S.; Coltart, D. M. Derivatized amino acids relevant to native peptide synthesis by chemical ligation and acyl transfer. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9247-9254.
  102. Joosten, R. P.; Salzemann, J.; Bloch, V.; Stockinger, H.; Berglund, A.-C.; Blanchet, C.; Bongcam-Rudloff, E.; Combet, C.; Da Costa, A. L.; Deleage, G.; Diarena, M.; Fabbretti, R.; Fettahi, G.; Flegel, V.; Gisel, A.; Kasam, V.; Kervinen, T.; Korpelainen, E.; Mattila, K.; Pagni, M.; Reichstadt, M.; Breton, V.; Tickle, I. J.; Vriend, G. PDB\_REDO: Automated re-refinement of X-ray structure models in the PDB. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 376-384.
  103. Halgren, T. A. MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies. *J. Comput. Chem.* **1999**, 20, 720-729.
  104. Suenaga, M. Facio: New computational chemistry environment for PC GAMESS. *J. Comput. Chem. Jpn.* **2005**, 4, 25-32.
  105. Suenaga, M. Development of GUI for GAMESS/FMO calculation. *J. Comput. Chem. Jpn.* **2008**, 7, 33-53.
  106. Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S. J.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. General atomic and molecular electronic-structure system. *J. Comput. Chem.* **1993**, 14, 1347-1363.
  107. Essmann, U.; Perera, L.; Berkowitz, M. L.; Darden, T.; Lee, H.; Pedersen, L. G. A smooth particle mesh ewald method. *J. Chem. Phys.* **1995**, 103, 8577-8593.
  108. Gasteiger, J.; Marsili, M. Iterative partial equalization of orbital electronegativity-a rapid access to atomic charges. *Tetrahedron* **1980**, 36, 3219-3222.

109. Maier, J. A.; Martinez, C.; Kasavajhala, K.; Wickstrom, L.; Hauser, K. E.; Simmerling, C. ff14SB: Improving the accuracy of protein side chain and backbone parameters from ff99SB. *J. Chem. Theor. Comput.* **2015**, *11*, 3696-3713.
110. Salomo-Ferrer, R.; Case, D. A.; Walker, R. C. An overview of the Amber biomolecular simulation package. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2013**, *3*, 198-210.
111. Jones, G.; Willett, P.; Glen, R. C.; Leach, A. R.; Taylor, R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *J. Mol. Biol.* **1997**, *267*, 727-748.